Über die Wirkung der Bestandteile der Crotonsamen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

eingereicht der

medizinischen Fakultät der Universität Rostock

von

Leon Itzkowitsch
aus **Odessa.**

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Rostock.
Rats- und Universitäts-Buchdruckerei von Adlers Erben, G. m. b. H.
1912.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
zu Rostock.

Referent: Herr Professor Dr. Kobert.

Inhalt.

Seite

Geschichtliches über Crotonsamen 5
I. Versuche mit Crotonöl 29
II. Versuche mit Crotin 44
a) Froschversuche 44
b) Blutversuche 49
Versuche mit erhitztem Crotin 61
Versuche mit Magensaft 63
Ergebnisse 65
Literaturverzeichnis 69

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553615_0058

Die Frage nach den wirksamen Bestandteilen des Crotonöls bildete seit längerer Zeit den Stoff für die eingehendsten Untersuchungen vieler Forscher. Die erste Arbeit darüber stammt von Pelletier und Caventou, die zu dem Ergebnisse kamen, eine flüchtige Säure, irrtümlicher Weise von ihnen Jatrophasäure genannt, als wirksamen Teil des Crotonöls gefunden zu haben. Buchner und Brandes bestätigten den Befund beider Forscher; der letztere von ihnen nannte aber den flüchtigen Körper Crotonsäure. Später hielten Brandes und Firnheber das von ihnen dargestellte kristallinische Crotonin für den wirksamen Bestandteil des Crotonöls, was sich aber nachher als falsch herausstellte. Durch die grundlegenden Arbeiten von Buchheim und Krich in Dorpat kam man endlich zum besseren Verständnis über die wirksamen Prinzipien des Crotonöls. Buchheim fand, daß es die Crotonolsäure war, die die spezifische — hautentzündende und abführende — Wirkung des Öles ausübte. Seine Ergebnisse wurden durch die Untersuchungen von Senier in Zweifel gestellt, indem der genannte Forscher die beiden spezifischen Wirkungen des Öles scharf von einander trennte und sie den zwei verschiedenen wirk-

samen Substanzen zuschrieb: den in Alkohol löslichem und in Alkohol unlöslichem Teil enthaltenden. Indessen konnte v. Hirschheydt[1]) durch die von ihm angestellten chemischen und pharmakologischen Untersuchungen die Angaben Buchheims bestätigen und vervollständigen. Die nach Angaben von Prof. Kobert dargestellte Crotonolsäure des Handels (E. Merck) wird in folgender Weise aus Crotonöl gewonnen:

Der in Alkohol lösliche Teil des Crotonöls wird mit heißgesättigter Barytlösung im Überschusse auf dem Wasserbade einige Zeit innig verrührt. Es bildet sich dabei ein weißer steifer Brei, der mit kaltem destillierten Wasser anhaltend verrührt und durch Dekantieren gewaschen wird, indem der überschüssige Baryt, Farbstoffe und die in Wasser löslichen Verbindungen der Essigsäure, Buttersäure und Tiglinsäure mit Baryum dabei entfernt werden. Dann bringt man den Brei auf ein Filter, wäscht von neuem, läßt das Wasser abtropfen, entfernt die letzten Reste durch Erwärmen im Vakuum und verreibt die steife Masse mit Äther zu wiederholten Malen. Dabei bleiben die Barytsalze der Stearin-, Palmitin- und Laurinsäure ungelöst, während ölsaures und crotonolsaures Baryum in Lösung gehen und nach Verdunsten des abfiltrierten Äthers als gelbe halbflüssige Seife quantitativ gewonnen werden. Diese

[1]) Sämtliche Literatur, die ich eingesehen habe, findet sich am Ende der Arbeit alphabetisch aufgezählt. Ausführliche Literatur über das Crotonöl bis v. Hirschheydt ist im IV. Bd. der Arbeit des pharm. Instituts zu Dorpat in der durch Kobert durchgesehenen und vervollständigten Arbeit von Hirschheydt zu finden.

Seifenmasse behandelt man mit Alkohol absolutus, wobei der crotonolsaure Baryt sich löst, der ölsaure aber nicht. Aus der alkoholischen Lösung wird der Baryt durch vorsichtigen Zusatz von H_2SO_4 ausgefällt und das Filtrat, welches die Crotonolsäure enthält, verdunstet.

Mit der in dieser Weise dargestellten Crotonolsäure wurden von v. Hirschheydt pharmakologische Versuche angestellt, die teils die Angaben der älteren Autoren bestätigt haben, teils aber neue Ergebnisse lieferten. Er verwendete zu seinen Versuchen, außer der reinen Crotonolsäure noch das „saure Crotonöl", mit welchem Namen er den in Alkohol löslichen Teil des Crotonöls belegte, das „neutrale Crotonöl" — d. i. der Teil des Crotonöls, der in Alkohol nur schwer löslich war, und endlich das „käufliche Öl"; letzteres war das ungeteilte Crotonöl, das bei der Behandlung mit einem Überschuß (von dem doppelten Volumen) absoluten Alkohols sich so verhielt, daß etwa die Hälfte des in Anwendung gekommenen Öles sich in der Kälte wieder ausschied.

Die Resultate, zu denen v. Hirschheydt bei seinen Versuchen kam, waren folgende:

Bei der Applikation des Crotonöls und der Crotonolsäure bei Warmblütern p e r o s reagierten die Versuchstiere verschieden stark; die Katzen zeigten sich als besonders empfindlich. Nach Darreichung von 3 bis 5 Tropfen des sauren Crotonöls starben sie im Laufe von 10—15 Stunden. Kaninchen erwiesen sich dagegen bei Anwendung von sogar 24 Tropfen als unempfindlich. Diarrhoische Erscheinungen wurden

dabei nicht beobachtet. Die inneren Veränderungen bestanden in starker Schwellung und Haemorrhagie des Magens und Darmes; wo Durchfälle eingetreten waren, fehlten die letzteren Erscheinungen nie. Bei Anwendung von neutralem Crotonöl fielen diese Erscheinungen weg; keine entzündende und keine abführende Wirkung wurde beobachtet. — Bei den intravenösen Versuchen an Warmblütern mit neutralem Crotonöl zeigte sich, daß Dosen bis 133 mg pro Kilo Körpergewicht noch vertragen wurden; Magen- und Darmveränderungen wurden nicht beobachtet. Dagegen zeigten die Injektionen mit dem käuflichen und sauren Crotonöl ein ganz anderes Bild. Schon sehr kleine Dosen von 10 mg rufen sehr heftige Dyspnoë und Anfälle von schmerzhaften Koliken hervor. Nach dem durch die Lähmung erfolgten Tode ergaben sich ausnahmslos Zerreißungen kleiner Gefäße in den Lungen und oft auch Reizungserscheinungen an der Darmschleimhaut. Die Injektion von Crotonolsäure in ihrer Natriumverbindung zeigte noch stärkere Veränderungen in den inneren Organen. Der ganze Darmtractus ist meist intensiv entzündet, die Schleimhaut stark geschwollen, diffus gerötet; es finden sich nekrotische Gewebsfetzen an den Darmfollikeln. Auch die übrigen Organe zeigen starke Haemorrhagien; so die Lungen, Milz, die Schleimhaut der Blase. Die Giftigkeit des nicht neutralen Crontonöls und der Alkaliseifen der Crotonolsäure zeigt sich somit in der Eigenschaft Extravasate zu bilden und Nervenzentra nach der kurz dauernden Reizung zu lähmen. Die Extravasationen finden in

der Lunge, in dem Herzen und im Darme statt und scheinen nach v. Hirschheydts Meinung durch eine spezifische Alteration der Intima zustande zu kommen. Was die lähmende Wirkung betrifft, so kommt der Säure erst eine starke Reizung des Respirationszentrums, oft auch gewisser motorischen Zentren zuvor, dann schlägt dieser Reiz schnell in Lähmung um, welche sich in einer Art Narkose oder Stupor ausspricht und schließlich zu kompletter motorischer und sensibler Paralyse aller Extremitäten führt. Nach der Lähmung des Atemzentrums tritt die des Herznervenzentrums im Gehirn ein, welche nun unbedingt zum Tode führt. Aus weiteren Versuchen schließt v. Hirschheydt, daß das nicht neutrale Öl und das crotonolsaure Natrium sowohl bei Injektion in eine Darmschlinge, als auch ins Blut die Peristaltik anzuregen imstande sind. Die Unwirksamkeit des neutralen Öles soll vielleicht mit seiner langsamen Spaltung im Organismus zusammenhängen. — Bei den Versuchen an Warmblütern mit Subkutanapplikation ließ sich folgendes zusammenstellen: bei Hunden, Katzen und Kaninchen ruft die Injektion von neutralem Crotonöl (bis 1,0 g) keine Wirkung hervor; die Injektion von käuflichem und saurem Öl — schon in Mengen von 0,1 g lokalreizend und meist abszedierend; Injektionen von crotonolsaurem Natrium schon bei milligrammatischen Dosen heftig entzündend. — Bei Fröschen tritt selbst bei der Applikation von neutralem Öl Allgemeinwirkung ein. Unter motorischen und sensiblen Lähmungserscheinungen tritt der Tod immer ein. Die anatomischen

Veränderungen bestehen in multiplen Blutaustritten in der Substanz verschiedenster Muskeln, namentlich aber im Munde und im Magendarmtractus. Bei der Applikation von großen Dosen fehlen die anatomischen Veränderungen, obwohl der Tod immer erfolgt. — Der Blutdruck, an Hunden gemessen, sinkt bis auf Null bei der Injektion von sehr kleinen Dosen von crotonolsaurem Natrium (0,5—1,3 mg) ins Venensystem. Das isolierte Williamssche Froschherz wird an sich nicht gelähmt bei der Vergiftung mit crotonolsaurem Natrium. Auf die roten Blutkörperchen übt das crotonolsaure Natrium bei einer Konzentration von 1 : 30 000 bis zu 1 : 15 000 keine Wirkung aus. — Die Versuche an 3 Geisteskranken mit chronischer Obstipation zeigten die drastische Wirkung des sauren Crotonöls; es genügten dazu Mengen von 30 mg. Bei der Anwendung von neutralem Crotonöl trat dieselbe Wirkung erst nach den Mengen von 60—100 mg ein. Mit der freien Crotonolsäure wurden von v. Hirschheydt auch Versuche gemacht. Die Applikation geschah in Form von gut keratinierten Pillen à 3 bis à 30 mg. Es stellte sich heraus, daß Dosen unter 10 mg in ihrer Wirkung unsicher waren, während solche über 10 mg absolut sicher wirkten. Aber die Wirkung war stets mit einem unangenehmen Brennen im Mastdarm und mit dem Darmtenesmus verbunden.

Siegel prüfte v. Hirschheydts Ergebnisse, modifizierte aber bei seinen Untersuchungen das Verfahren bei der Herstellung der Crotonolsäure. Er ist zunächst nach der von Kobert angegebenen Methode

verfahren: das saure alkoholische Crotonöl wurde mit Barythydrat verseift, die Barytseife mit Äther und Ätherrückstand wieder mit Alkohol extrahiert. Die Abweichung von der Methode bestand darin, daß die Barytseife, statt mit kaltem, mit heißem Wasser auf dem Dampfbade so lange ausgewaschen wurde, als die Waschwässer sich noch braun färbten. Dann wurde die Barytseife mit Äther und Alkohol behandelt. Das spezifische Gewicht der so dargestellten Crotonolsäure betrug bei 15 ° 0,9896; das Molekulargewicht wurde auf 599 berechnet. Nach den in der Crotonolsäure berechneten prozentischen Mengen von C und H ergab sich die Formel $C^{10}H^{18}O^3$. Die einzige bequem sich herstellende Verbindung der Crotonolsäure war das Barytsalz, das eine gelbe amorphe, sich klebrig anfühlende Masse darstellte. Bei höherer Temperatur wurde sie erst plastisch und darauf flüssig. In Alkohol, Äther, Schwefelkohlenstoff, Chloroform ist sie löslich und mit Fetten mischbar. Der Geruch ist gleich dem der reinen Crotonolsäure. Interessant ist in Siegels Arbeit, daß er die Ansicht von Pelletier und Caventou über das Vorhandensein eines flüchtigen Körpers im Crotonöl wieder vertritt. Dieser flüchtige Körper soll äußerst zersetzbar sein und muß also als ein Zersetzungsprodukt der Crotonolsäure aufgefaßt werden, weil bei der Destillation der Crotonolsäure dieser scharfe flüchtige Körper in merkbaren Mengen wieder auftritt. Daß aber dieser flüchtige Körper das einzig wirksame Prinzip sei, wird von ihm bestritten. Er gewann diesen Körper in folgender Weise: Zuerst konstatierte er, daß eine

Destillation der Crotonolsäure mit Wasserdämpfen auf dem Dampfbade ein unwirksames Destillat lieferte, während eine der Crotonolsäure allein gar kein Destillat lieferte. Dagegen ergab eine Destillation einer ätherischen Lösung, welche sehr vorsichtig bei möglichst niedriger Temperatur vorgenommen wurde, ein ganz anderes Destillat. Das wasserhelle ätherische Destillat hinterließ beim Verdunsten auf einem Uhrglase einen geringen Rückstand, in Form eines leichten Anflugs, der vollständig neutrale Reaktion besaß, in Wasser unlöslich war, in ca. 4—5 Tropfen Alkohol gelöst und mit W. auf 10 ccm verdünnt eine trübe Flüssigkeit lieferte, die in einer Quantität von 2 ccm einer Katze ins Blut gespritzt, dieselbe in kurzer Zeit tötete; dieselbe Lösung nach 6 Stunden in einer Menge von 6 ccm ins Blut gespritzt wirkte überhaupt nicht. Es kann, wie Siegel meint, keine hinübergerissene Crotonolsäure sein, denn die Sektion der vergifteten Tiere ergab keine der Crotonolsäurevergiftung ähnlichen Veränderungen; bei einer Katze wurden nur frische Blutaustritte unter dem Pleuraüberzug der Lunge beobachtet. Die Crotonolsäure dagegen ins Blut eingeführt machte Blutungen im Darm und in der Lunge. Die Vergiftungserscheinungen stimmen in diesem Falle mit denen v. Hirschheydts überein. Auf das Blut soll Crotonolsäure konservierend wirken. Ihre enorm giftige Wirkung auf wirbellose Tiere scheint zu beweisen, daß sie ein Protoplasmagift ist.

Dunstan und Boole untersuchten das Crotonöl wieder auf seine wirksamen Bestandteile. Ihren

Ergebnissen nach sind die Angaben von Buchheim, Kobert und v. Hirschheydt, wonach die blasenziehende Wirkung des Crotonöls der fetten Crotonolsäure zuzuschreiben wäre, nicht zutreffend. Wenn man nämlich das Bleisalz der Crotonolsäure einer fraktionierten Fällung unterwirft, so erweist sich diese Säure als ein Gemenge von zumeist physiologisch inaktiven Fettsäuren, deren Bleisalze zuerst gefällt werden, und einem harzartigen Körper, dem die blasenziehende Eigenschaft des Crotonöls in höchstem Maße zukommt. Dieses Harz wurde durch Verseifung des in absolutem Alkohol löslichen Anteile des Crotonöls vermittels Bleioxyd und Wasser durch wiederholte fraktionierte Fällung der alkoholischen Lösungen dieser Bleiverbindung mit Wasser erhalten. Der neue Körper, für den die Verfasser den Namen „Crotonharz" angeben, besitzt die Formel $C^{13}H^{18}O^4$; er ist ein hartes, leicht splitterndes, hellgelbes Harz, das in Wasser, Petroläther und Benzin fast unlöslich ist, sich aber in Äther, Alkohol und Chloroform leicht löst, bei 90 ° C. flüssig wird, weder basische, noch saure Eigenschaften zeigt und in kristallisiertem Zustande nicht erhalten werden konnte. Seine Konstitution soll die eines Laktons oder Anhydrids von komplizierter Formel sein.

V o g l erwähnt in der Eulenburgschen Encyklopädie die Pflanze und ihre Samen, aus denen das Crotonöl gewonnen wird. Er wiederholt die Angaben der älteren Autoren über die Bestandteile des Crotonöls und seine Wirkung. Auf die Haut eingerieben erzeugt es Rötung mit Jucken oder Brennen und Schwellung,

denen Bläschen folgen; die letzteren wandeln sich in Pusteln um, trocknen bald (nach 3—5 Tagen) und bilden Borken. Nach dem Abfallen von Borken bleiben keine Narben. Intern eingeführt übt Crotonöl eine drastische Wirkung aus, mit vorausgehendem Brennen im Munde, Magen; zuweilen Erbrechen, leichte Leibschmerzen. Größere toxische Dosen entzünden heftig den Darm, rufen choleraähnlichen Durchfall hervor, hochgradigen Collaps und Tod. Wo die Abführwirkung ausbleibt, merkt man Allgemeinerscheinungen als Folge der Resorption des Öls: Beklemmung, Herzklopfen, große Unruhe, Kopfschmerz, Schwindel, Betäubung etc.

Kobert bestätigt alle diese Angaben, fügt noch hinzu, daß die Crotonolsäure in freier Form oder als wasserlösliches Salz schon bei ungeheuerer Verdünnung in der vorderen Augenkammer und namentlich im Unterhautsbindegewebe Irritation der Gefäßwandungen und davon abhängig serös-fibrinöse Exsudation hervorruft. Auf der Schleimhaut bildet sie Geschwüre; auf die verwundete oder sonstwie defekte Haut eingerieben — Phlegmone, sowie Resorption der Säure und Darmentzündung. Auch nach innerlicher Darreichung von Crotonöl kommen Hautveränderungen vor.

Nach Gottlieb und Meyer bewirkt das Crotonöl schon in Dosen von 0,05 heftige Diarrhoe.

Winternitz untersuchte die Leukozytenzahl bei einem Hunde, nach der Injektion von 2 Tropfen Crotonöl unter Bewahrung der Asepsis unter die Haut. Vor der Injektion war die Zahl der Leukozyten 16 631, 6 Stunden nach der Injektion 21 229, 9 Stunden nach

der Injektion 28 826. Die Temperatur vor und nach der Injektion 38,8° bzw. 39,8°. Nekrose in weitem Umfange, das Gewebe eigentümlich zunderartig; schmaler Saum der Umgebung grau verfärbt; kein flüssiger Eiter (nach 2 Tagen).

Krehl hat das Verhalten der Temperatur, bei der Injektion von Crotonöl unter die Haut, bei Kaninchen und Taube beobachtet und fand eine Steigerung von 1,0° bzw. 3,7° C.

Dmochowski und Janowski machten umfangreiche Versuche an Hunden, um die eitererregende Wirkung des Crotonöls näher zu studieren. Sie bedienten sich dazu einer sterilisierten Crotonöllösung (in Ol. olivarum) in verschiedenster Verdünnung (1: 5, 1: 10, 1: 16 etc. bis 1: 100). Unter allen Vorsichtsmaßregeln der Asepsis injizierten sie die Öllösung unter die Haut; als Injektionsstelle wurde immer das Subkutangewebe in der Schulterblatthöhe gewählt, injiziert wurde stets 0,5 ccm Lösung. Die Resultate, zu denen sie kamen, waren folgende: Crotonöl ruft bei Hunden im Subkutangewebe eine Entzündung hervor, deren Grad von der Verdünnung des angewendeten Öls abhängt. Starke Lösungen (1 Teil Crotonöl auf 5 bis 10 Teile Olivenöl) bewirken eine Hautnekrose mit haemorrhagisch-seröser Entzündung und enormer Infiltration des Subkutangewebes in großem Umkreise. Durch schwächere Lösungen (1: 16—1: 100) kann eine Eiterung, ohne Dazutun von Mikroorganismen, hervorgerufen werden. Starke und mittelstarke Crotonöllösungen verleihen der Entzündung des Subkutangewebes einen haemorrhagischen

Charakter, schwache Lösungen (1 : 80) rufen rasch vorübergehende seröse Entzündung mit zirkumskripter Infiltration in Gestalt einer größeren oder kleineren Geschwulst hervor. Bei Kaninchen rufen Crotonöllösungen 1 : 30 und 1 : 60 gutartige Eiterung hervor, die jedoch spät, erst nach etwa 14 Tagen auftritt.

Janowski ging auf die Untersuchung über die Morphologie des durch schwache Lösungen (1 : 30 bis 1 : 80) hervorgerufenen Eiters ein. Es zeigte sich, daß 6—7 Tage nach der Injektion, wenn das Eiter entleert wurde, es fast ausschließlich polynukleäre Zellen enthielt. Zellenkerne waren sehr deutlich wahrzunehmen, das Protoplasma aber enthielt nur sehr selten deutlich erkennbare neutrophile Körnchen. Mononukleäre Zellen kommen selten vor, besitzen wenig Protoplasma. Am 4. Tage nach der Einführung von Crotonöl sind sie aber in viel größerer Zahl vorzufinden. Die das Subkutangewebe infiltrierenden Zellen in der größeren Entfernung von der Absceßhöhle sind ebenfalls mononukleär, in unmittelbarster Nähe von ihr meistens polynukleär; manche Zellen zeigen auch Kerne in Zerfallstadium. Chromatinkügelchen waren im Eiter in sehr geringer Zahl, viel zahlreicher aber im Kaninchencheiter. Im übrigen zeigte das Kaninchencheiter denselben morphologischen Befund wie das Hundeeiter.

Im vorigen Jahre ist in einem französischen Fachblatt ein Aufsatz von Bontoux erschienen, in dem der Autor eine irrtümliche Behauptung aufstellt, das Crotonöl verdanke seine Giftigkeit dem in ihm enthaltenden Crotin, obwohl es im Crotonöl, wie er beifügt

auch an anderen giftigen Stoffen nicht fehlen sollte. Seine drastische sowie entzündungserregende Wirkung sei durch den Gehalt an Crotonsäure (!) zu erklären. Er bemerkt dazu, daß die Fettsäuren oder ihre Glyzeride überhaupt diese Wirkung ausüben. — Die Crotonolsäure erwähnt Bontoux auch und wiederholt die schon von den älteren Autoren her bekannten Tatsachen.

Als letztveröffentlichte Arbeit über Crotonöl ist die von Windsor zu nennen. Er beschreibt ein Pfeilgift, welches Crotonöl enthält resp. nach seiner Meinung zu enthalten scheint. Aber er sagt, dieses Crotonöl sei nicht aus den Samen von Croton Tiglium gewonnen worden, sondern aus den pulverisierten weichen Teilen der Pflanze. Das Pfeilgift wird als Abor Arron Poison bezeichnet. Bis jetzt hat ja aber doch noch niemand nachgewiesen, daß das Crotonöl sich außer in den Samen auch noch sonstwo in der Pflanze vorfindet. Kobert bestreitet ein solches Vorkommen aufs Entschiedenste, denn er konnte auch Rizinusöl nur in den Samen aber nirgends sonst in der Rizinus-Pflanze vorfinden.

Es sei an der Stelle noch eine Fettsäure erwähnt, die eine Verwandtschaft mit Crotonolsäure haben soll, und die für uns insofern Interesse hat, als sie die Ursache der im Jahre 1910 vorgekommenen Massenvergiftungen gewesen war. Sie wurde in dem zur Bereitung der Margarine „Backa“ verwendeten Cardamonfette von Thoms und Müller, sowie Lendrich, Koch und Schwarz gefunden und chemisch untersucht. Für die Abstammung dieses Fettes sollen Hydnocarpus

Wightiana und venenata in Betracht kommen. Die Samen dieser beiden Pflanzen haben nämlich eine auffallende Ähnlichkeit mit den Früchten der Ceylon-Cardamonen. Das Cardamonöl, das aus ihnen gewonnen wird, enthält außer den anderen ungesättigten Säuren noch Hydnocarpus- und Chaulmugrasäure. Bei den vorgenommenen Tieruntersuchungen fanden Lendrich und andere, daß das Cardamonfett bzw. seine Fettsäuren bei Hunden ein- bis oftmaliges Erbrechen und klonische Krämpfe des ganzen Körpers hervorrufen. Thoms und Müller haben eine verdünnte neutrale Lösung des Natriumsalzes der Chaulmugrasäure den Versuchstieren injiziert und konstatierten eine erhebliche Lokalreizung. Per os in resorbierbarer Form als Natriumsalzlösung eingeführt, rief sie regelmäßig Erbrechen hervor und bei subkutaner Injektion der reinen Säure bei Mäusen, Ratten und Meerschweinchen — allgemeine Lähmungserscheinungen und Tod unter langsam fortschreitendem Erlöschen aller Funktionen. Wir ersehen daraus, daß die Chaulmugrasäure fast dieselben pharmakologischen Erscheinungen hervorruft, wie Crotonolsäure, vielleicht aber in schwächerem Grade. Die Ursache dieser Erscheinungen soll nach den Angaben der genannten Autoren in der Ungesättigkeit der Chaulmugrasäure liegen. Also ebenso, wie bei der Crotonolsäure. Diese Tatsachen schienen interessant genug zu sein um die Chaulmugrasäure beim Besprechen der Crotonolsäure an dieser Stelle zu erwähnen.

Im Jahre 1898 erschien die Arbeit Elfstrands über die blutkörperchenagglutinierenden Eiweisse. Den

Stoff seiner Untersuchungen bildeten wiederum Crotonsamen, aber nicht die in ihnen enthaltenen schon besprochenen Bestandteile, sondern eine ganz andere Art von Giftsubstanzen, nämlich die schon durch den Titel der Arbeit selbst charakterisierten blutkörperchenagglutinierende Eiweisse. Schon Brandes meinte, daß in den Crotonsamen Eiweißsubstanzen vorhanden sein sollten und Stillmark stellte fest, daß man mit Wasser oder Kochsalzlösung aus den Crotonsamen eine Substanz extrahieren könne, die Eiweißreaktionen gebe. Nach ihm sollte diese Substanz viel Ähnlichkeit mit Ricin haben, sowohl in chemischer wie physiologischer Hinsicht. Indessen stellte Elfstrand fest, daß beide nicht identisch sind.

Er ging bei seinen Untersuchungen von den von ihm bereiteten Crotonextrakten aus. Die Crotonsamen wurden von ihren Schalen befreit, zerstoßen und fein zerrieben und mit 10facher Menge 96 % Alkohol verrieben. Nach 15 Minuten wurde abfiltriert und der Rückstand wiederholt so lange mit Äther extrahiert, bis der letztere vollständig klar wurde. Der zuletzt bekommene Rückstand wurde nun mit ungefähr 8facher Gewichtsmenge destillierten Wassers verrieben und nach einiger Zeit filtriert. Das klare weingelbe Filtrat, das, wenn der Same vorher gut mit Alkohol extrahiert wurde, keinen brennenden Geschmack hatte, reagiert sehr schwach sauer und zeigt bei Neutralisation eine Trübung, die abfiltriert werden kann. Bei der Prüfung auf das Blut zeigt das Extrakt charakteristische später zu besprechende Reaktionen. Wird der Rückstand mehr-

mais mit Wasser extrahiert, so erweist sich jedes neue Filtrat viel schwächer in seiner Wirkung auf das Blut, als die vorigen Filtrate, und endlich bekommt man ein Filtrat, das keine Wirkung mehr ausübt. Fügt man hinzu, daß die chemischen Reaktionen auf Eiweiß immer schwächer werden, so gelangt man zum Schlusse, daß der wirksame Bestandteil des Crotonextraktes ein Eiweißkörper sein muß. Kochsalz- und Glyzerinextrakte zeigen dieselben Eigenschaften, wie das Wasserextrakt, nur ist die Wirkung des Glyzerinextraktes viel schwächer. Elfstrand hat berechnet, daß 1 ccm des Extraktes 0,0248 g organische Substanz und 0,011 g Salze enthält. Bei der Dialyse zeigte sich, daß die wirksame Substanz nicht durch die vegetabilische Membran hindurchzugehen imstande war, die Substanz ist also nicht dialysierbar. Bei den weiteren Untersuchungen ergab sich, daß in den Crotonextrakten zwei Eiweißkörper, ein Globulin und ein Albumin, sich befinden, die sich in ihren Wirkungen genau so wie das Extrakt selbst verhalten. Die Mischung dieser beiden Substanzen bezeichnet Elfstrand mit dem Namen Crotin; es ist der Niederschlag, der aus Crotonextrakten mit Alkohol oder mit Ammoniumsulfat erhalten wird. Die beiden Körper verhalten sich bei Erhitzung wie Fermente, indem sie in trockenem Zustande erhitzt eine Temperatur von ungefähr 100° C. ertragen und, in Lösung erhitzt, bedeutend unter 100 ° C. zerstört werden. Bringt man sie in eine Mischung mit Magensaft und verdünnter Salzsäure, so verlieren sie ihre charakteristische Wirkung sowohl auf Blut in

vitro wie auf die Tiere selbst. Die alten Crotonsamen scheinen entweder unwirksam oder stark abgeschwächt in ihrer Wirkung gegenüber den frisch ausgepreßten Samen zu sein.

Was nun die physiologische und pharmakologische Wirkung der giftigen Eiweisse, also des Crotins, betrifft, so ist folgendes darüber zu sagen:

Werden die Blutkörperchen-Kochsalzlösungen von Fröschen, Rindern, Schafen, Schweinen und Fischen mit Crotonextrakt behandelt, so fallen die roten Blutkörperchen zu Boden und verkleben zu vielen kleinen Häufchen. Filtriert man die so behandelte Blutkörperchensuspension, so bleiben die roten Blutkörperchen im Filter. Das defibrinierte Blut von Hunden, Meerschweinchen, Ratten, Hühnern, Gänsen und Tauben verhält sich vollständig indifferent zu Crotin. Beim Menschenblut verlieren die roten Blutkörperchen nur ihre normale Gestalt, werden aber nicht zur Agglutination gebracht. Blutkörperchen aus defibriniertem Kaninchenblut werden durch Crotin zur Auflösung gebracht und auch bei Katzenblut wird ein wenn auch sehr kleiner Teil der Blutkörperchen aufgelöst. Das nicht defibrinierte Kaninchenblut wird durch Crotin zur Agglutination gebracht. Das Blutserum wird nur getrübt, die Stromata der roten Blutkörperchen verklebt. Die Anwesenheit von Sauerstoff begünstigt das Entstehen der charakteristischen Wirkung des Crotins auf die Blutkörperchen. Das Serum und das Plasma des Schweineblutes üben eine deutliche antitoxische Wirkung auf das Crotin aus; das Kaninchenblutserum verhindert die Agglu-

tination der Blutkörperchen durch Crotin. Das Plasma des Kaninchenblutes besitzt aber keine antitoxische Wirkung. Eiterkörperchen und lymphoide Zellen werden durch Crotin nicht zusammengeklebt. Für das Pflanzenprotoplasma scheint es sehr giftig zu sein. Aus seinem Verhalten gegen Milch und Caseinlösungen schließt Elfstrand, daß es zu den ungeformten Fermenten oder Enzymen zu rechnen sei.

Bei den Versuchen an Fröschen zeigte sich, daß eine Dose von 0,20—0,25 g Crotin pro Kilo Körpergewicht letal auf sie wirkte. Nach der Applikation dieser Dose in den Rückenlymphsack hören spontane Bewegungen auf, bald darauf kommt die Beeinträchtigung der Respiration und der Herzaktion, schließlich — Tod in 1,5 Stunden. Eine Lähmung der Endorgane der motorischen und sensiblen Nerven findet nicht statt. Nerven und Muskeln werden durch lokale Applikation von Crotin gelähmt. Die Herzaktion wird durch Crotin durch die bis zur Starrheit führende Kontraktion der Herzmuskulatur zum Stillstand gebracht. Die Blutkörperchen verlieren ihre normale Gestalt und bekommen die Neigung zusammenzukleben. Bei der Sektion findet sich im Oesophagus und Magen bisweilen blutfarbiger Schleim, die Schleimhaut ist etwas hyperämisch; im Darm und in den Eileitern bisweilen punktförmige Ekchymosen unter der Schleimhaut. — Fische sind gegen Crotin doppelt so empfindlich wie Frösche. Am deutlichsten treten bei ihnen Lähmung und Dyspnoë hervor.

Bei Warmblütern treten folgende Symptome auf: bei subkutaner Applikation kleiner nicht tötlicher

Dosen von 0,02—0,04 gr Crotin pro Kilo Kaninchen, verliert das Tier Appetit, wird stumpf, zeigt eine Abneigung gegen spontane Bewegungen, fühlt sich kalt an. An der Injektionsstelle zeigen sich nach einigen Tagen Zeichen von Reizung und Entzündung, nach noch einigen Tagen geringe Eiterung oder kleine Knoten mit festem käseartigem Inhalt. Bei Anwendung von letalen Dosen — 0,05 bis 0,08 gr pro Kilo Gewicht — treten dieselben Symptome auf, außerdem Inspirationsdyspnoë und Herzschwäche, die immer zunehmen und schließlich zum Tode führen. Bei Anwendung von 0,15 gr pro Kilo Gewicht tritt der Tod in $\frac{1}{4}$ Stunde unter plötzlichen allgemeinen Krämpfen und Dyspnoë ein. Bei intravenöser Applikation erfolgen dieselben Erscheinungen, aber die toxische Dose ist kleiner. Im Harn fast immer Blut. Bei stomachaler Einverleibung des Giftes ertragen Kaninchen Dosen von bis 0,5 gr pro Kilo Gewicht. Schweine sind weniger empfindlich, als Kaninchen. Letale Dosis für sie ist 0,14 g pro Kilo Gewicht; im Harn findet man gerinnbares Eiweiß. Die Versuche an Hunden, Katzen, weißen Ratten und Meerschweinchen fallen ungefähr so aus, wie beim Kaninchen; im Urin aber kein Blut. Bei Vögeln sind größere Dosen nötig um sie zu töten. — Die Blutkörperchen des Kaninchens werden in corpore durch Einwirkung von Crotin abnorm und teilweise zusammengeklebt. Das Blut wird venös. Bei intravenöser oder subkutaner Applikation von Crotin sinkt der Blutdruck mehr oder weniger beträchtlich (Katze, Kaninchen). Bei letal vergifteten Tieren wird die Res-

piration immer oberflächlicher und gibt schließlich der völligen Lähmung Platz. Zentralnervensystem wird durch Crotin gelähmt, Tast- und Schmerzsinn werden nicht beeinträchtigt. Die Körpertemperatur wird herabgesetzt; es tritt zuweilen gesteigerte Drüsensekretion auf. — Pathologisch-anatomische Veränderungen sind nicht auffallend. Es treten im allgemeinen Hyperämien und Blutaustritte auf. Bei Kaninchen ist die Leber fast immer hyperämisch, häufig auch die Nieren und der Darmkanal. Bisweilen sind Defekte an der Schleimhaut in der Kardialhälfte des Magens zu sehen; oft findet man blutiggefärbte Flüssigkeit in der Bauchhöhle, mitunter auch im Herzbeutel und Pleuraraum.

Lau prüfte Elfstrands Blutversuche nach und bestätigte sie größtenteils. Das Katzenblut wird aber nach ihm in keiner Weise beeinflußt. Ebenso das Igelblut. Eiterzellen sollen trotz den Angaben Elfstrands durch die Einwirkung von Crotin agglutiniert werden; Milch gekocht und ungekocht wird zur Gerinnung gebracht. Die in physiologischer Kochsalzlösung suspendierten isolierten Zellen bzw. Zellpartikelchen der einzelnen Organe werden durch Crotin sehr energisch agglutiniert. Im Serum von ascitischer Flüssigkeit wird keine Veränderung hervorgerufen. Hühnereiweiß zeigte eine der Blutverklebung ähnliche Gerinnselbildung. Auch Plasmonlösung wurde durch Crotin zur Gerinnung gebracht. Nach ½stündigem, ja noch länger dauerndem Erhitzen von 1 %iger Crotinlösung auf dem Wasserbade konnte Lau noch eine agglutinierende Wirkung dieser Lösung auf Schweineblut nachweisen.

Kobert unterscheidet 3 Gruppen von Blutarten, auf die das Crotin seine Wirkung ausübt. Erstens, diejenigen, deren rote Blutkörperchen ganz wie von Abrin und Ricin agglutiniert werden, zweitens, diejenigen, die durch Crotin überhaupt nicht beeinflußt werden und, drittens diejenigen, deren rote Blutkörperchen durch Crotin hämolysiert werden. Es sollen aber Schwankungen vorkommen, wie dies schon aus den einander widersprechenden Versuchen von Elfstrand und Lau zu schließen ist.

In der Immunitätsforschung gewann das Crotin mitsamt anderen pflanzlichen Eiweissen einen festen Platz, seitdem festgestellt worden ist, daß das Crotinhämolysin zu der großen Gruppe der Antikörper bildenden Gifte oder Rezeptorengifte gehört. Die Leichtigkeit, mit der das Crotin gewonnen werden kann, bewirkte, daß mit ihm viele Untersuchungen in dieser Richtung angestellt worden sind. Es sei von denen nur eine Arbeit erwähnt, die von M. Jacoby. Er kommt an der Hand seiner Versuche zu dem Schlusse, daß die kleinsten Antitoxindosen die Wirkung des Crotins auf das Blut in vitro steigern. Größere Dosen neutralisieren den Hauptbestandteil des Giftes, die übrigen Giftanteile, die zur vollständigen Lösung der Blutkörperchen nicht mehr fähig sind, werden durch Antilysin beseitigt. Jacoby behauptet ferner, daß, wo Elfstrand und Lau von gewissen crotinfesten Blutarten sprechen, eine wahre zelluläre Immunität vorliege. Sie könne der Ausdruck einer geringen Disposition sein; dem entspreche noch ein geringes Bindungs-

vermögen der Stromata der Blutkörperchen für das Gift oder ein geringer Rezeptorengehalt. Elfstrands Ermittelungen über eine die Crotinwirkung hemmende Substanz, werden auch von Jacoby bestätigt. Mit Pepsin-Salzsäure digeriertes Crotin konnte nach der Neutralisation die Blutkörperchen von Kaninchen nicht auflösen. Die hier in Frage kommende, durch die Extraktion aus der Magenschleimhaut des Schweines gewonnene Substanz verhielt sich antidotatisch zum Crotin, aber so, daß sie nur eine bestimmte Menge Crotin unwirksam machte. Das Grüblersche Pepsin soll aber nicht zu der Annahme verführen, daß durch seine Einwirkung aus Crotin Anticrotin entstehe. Denn, wie die Versuche zeigten, hindert das Grüblersche Pepsin das Crotin bereits in der Kälte und bei neutraler Reaktion an der Wirkung. Es dürfte vielmehr, wie Jacoby meint, in der Magenschleimhaut eine Substanz vorhanden sein, welche in bestimmten Konzentrationen die Reaktion zwischen Blutkörperchen und Crotin hemmt, ohne daß die Crotinkonzentration direkt von Bedeutung wäre. Insofern verhält sich unsere Magensubstanz wie ein Antikörper im weiteren Sinne; wir haben hier ein koktostabiles Anticrotin.

Daß sich Anticrotin in der normalen Magenschleimhaut des Schweines befindet, behauptet Lust.

Über den Mechanismus der toxischen Wirkung des Ricins, einer mit Crotin verwandten Eiweißsubstanz versuchen Dold und Ungermann Aufklärung zu geben. Sie könnte ebenso für die Erklärung der Wirkung des Crotins gelten. Sie erwähnen zunächst die fest-

gestellten Ergebnisse, daß das aktive Meerschweinchenkomplement die Wirkung der Diphtherie-, Tetanus- und Cobragifte beschleunigt, ohne dabei den spezifischen Charakter der Giftwirkung zu ändern. Bei den Versuchen mit Ricin zeigte nun das Lecithin eine ähnliche Wirkung. Die Erklärung finden sie darin, daß die Lipoide und das Lecithin des frischen Serums diese Toxine infolge einer besonderen Affinität an sich reißen, wobei sie wahrscheinlich rein physikalisch als Lösungsmittel wirken. Die schon vor der Injektion in Lipoiden gelösten Toxine können nunmehr rascher in die Lipoide der Zellmembran eindringen und die Vergiftung hervorrufen. Dazu stimmt, daß die Inkubationszeit verkürzt ist.

In der kürzlich erschienenen Arbeit von Eisler und v. Portheim berichten die beiden Autoren über die Hämagglutinine im Pflanzenreiche. Diese Stoffe sollen im Pflanzenreiche sehr verbreitet sein. Die bisher mitgeteilten Befunde und Versuchsergebnisse gestatten den Schluß, daß das Auftreten der agglutinierenden Stoffe in Samen mit einem gewissen Entwicklungszustand der Samen zusammenhängt und daß sich diese Substanzen hauptsächlich in den Organen der Samen, in dessen eine Anhäufung von Reservestoffen stattfindet, also im Endosperm oder in den Kotyledonen in größerer Menge vorfinde. Die Embryonen der reifen Samen enthalten keine Agglutinine. Das zeitliche Zusammenfallen des Verschwindens der Hämagglutinine aus den Kotyledonen oder aus dem Endosperm mit dem Verbrauch der Reservestoffe während der Entwicklung

der Keimlinge spreche dafür, daß diese Substanzen, welche wohl eiweißartiger Natur sind, zu den Reservestoffen gehören dürften. Vielleicht handle es sich aber um Begleitstoffe der Reservesubstanzen, welche während der Synthese derselben entstehen und während des Abbaues verschwinden.

Experimenteller Teil.

I. Versuche mit Crotonöl.

v. Hirschheydts Versuche mit Crotonöl an Warmblütern zeigten, daß das Crotonöl per os eingeführt anatomische Veränderungen an der Magen- und Darmschleimhaut hervorruft, die durch unmittelbare Reizung der Schleimhaut durch das Gift zu erklären sind. Daß das Crotonöl bei anderer Applikation eine Wirkung auf den Darmtraktus hat, konnte v. Hirschheydt nicht beweisen. Er wendete die Methode an, das Crotonöl in das Blut zu injizieren, um durch die Resorption des Giftes per Blutbahn eventuell aufzutretende Veränderungen zu studieren. Die letzteren traten zwar ein, aber nicht immer, und so läßt sich über die Spezifität des Crotonöls für den Darmtraktus kein sicherer Schluß ziehen. Auffallend war in seinen Versuchen mit Eingeben von Crotonöl, daß der Magen aller untersuchten Tiere, mit einer einzigen Ausnahme, wo der Fundus zahlreiche punktförmige Hämorrhagien zeigte, keine Veränderungen erwies. Das könnte schon zu der Vermutung veranlassen, daß der Magen gegen die resorbierende Wirkung des Crotonöls resistent ist. Die gleich zu besprechenden Versuche an Fröschen werden diese Vermutung ins klare Licht bringen. — Im übrigen kam es

darauf an, die mikroskopischen Veränderungen der hämorrhagischen Organe der mit Crotonöl vergifteten Tiere näher zu untersuchen. Da diese Hämorrhagien sehr deutlich bei Fröschen hervortraten, so wurden diese leicht zur Verfügung stehenden Tiere als Versuchsobjekte gewählt. Es wurden nur zu diesen Versuchen Temporarien angewendet, im Gewichte von 30—40 g. Die Versuchszahl belief sich auf ca. 60, indessen wird hier, um eine Wiederholung zu vermeiden, nur eine beschränkte Zahl in einer bestimmten Reihenfolge beschrieben.

Das Crotonöl war im Institute dargestellt und zwar aus alten Samen. Es kam in Form einer Emulsion zur Verwendung (5 g Ol. Crotoni, 5 g Gummi, Aq. ad 100,0).

Versuch 1.

26. VI. — 11^{45} h. 1 ccm Crotonölemulsion wird einem Frosche in den Rückenlymphsack injiziert (1 ccm = 0,05 g Öl).

3^{15} h. Spontane Beweglichkeit aufgehoben, reagiert nicht auf mechanischen Reiz.

Sektion: Herz ist stark mit Blut gefüllt, Magen von Blut und zähem Schleim überfüllt. Rückenmuskulatur blutig verfärbt.

Versuch 2.

29. VI. — 4^{15} h. Ein Frosch bekommt 0,5 ccm Crotonölemulsion in den Rückenlymphsack (= 0,025 g Öl).

30. VI. — 10^{30} h. Tot. Bei der Sektion findet man im Magen und in der Kloake kolossale Blutmengen mit beigemischtem Schleim; auch im Darm sind an vielen Stellen Blutaustritte zu sehen. Auf der äußeren Kloakenwand — punktförmige Ekchymosen. Mundschleimhaut — blaß, die Magenschleimhaut nach Abspülen von Blut auch blaß.

Versuch 3.

27. VI. — 4^{20} h. 0,5 ccm Crotonölemulsion wird einem Frosche in den Rückenlymphsack eingespritzt (= 0,0125 g Öl).

Der Frosch wird bald träge, spontane Bewegungen hören in einer Stunde auf.

6^{00} h. Liegt unbeweglich. Bei der Sektion findet man im Magen schwach blutig verfärbten Schleim. Die Schleimhaut der Mundhöhle und des Magens — ohne Veränderungen.

Versuch 4.

5. VII. — 11^{00} h. 1 ccm verdünnter Crotonölemulsion wird in den Rückenlymphsack injiziert (= 0,0025 g Öl).

3^{15} h. Atem- und Herztätigkeit aufgehoben. Das Herz ist mit Blut gefüllt; ebenso der Magen und an manchen Stellen auch der Darm.

Versuch 5.

27. VII. — 10^{45} h. 0,5 ccm Crotonölemulsion wird in den Rückenl. injiziert (= 0,00125 g Öl).

3^{00} h. Tot. Bei der Sektion — Magen voll Blut, ebenso das Herz. Die obere Mundwand zeigt punktförmige Ekchymosen.

Versuch 6.

27. VII. — 11^{30} h. 1 ccm Crotonölemulsion wird unter die Rückenhaut injiziert (= 0,0005 g Öl).

28. VII. — 9^{00} h. Liegt unbeweglich. Sektion: Die Atrien des Herzens pulsieren noch. Die Wand der Atrien zeigt punktförmige Ekchymosen.

10^{00} h. Tot. Im Magen wenig Blut, Schleimhaut — blaß.

Versuch 7.

5. VII. — 3^{45} h. 1 ccm Crotonölemulsion wird in den Rückenlymphsack injiziert (= 0,000125 g Öl).

6. VII. — 11^{00} h. Keine Veränderungen. Wieder 1 ccm Emulsion eingespritzt (= 0,0005 g Öl).

7. VII. — 10^{30} h. Sitzt aufgerichtet. Keine spontane Bewegungen.

5^{00} h. Unbeweglich, liegt auf dem Bauche, reagiert kaum merkbar auf mechanischen Reiz. Beim Aufschneiden der Rückenhaut zeigt sich, daß die ganze Rückenmuskulatur blutig verfärbt ist. Das Herz ist noch in Aktion, Magen ohne Befund.

Versuch 8.

27. VII. — 10^{30} h. 1 ccm Crotonölemulsion wird in den Rlmphs. injiziert (= 0,000125 g Öl).

28. VII. — 9⁰⁰ h. Lähmungserscheinungen. Richtet sich mühsam aus der Rückenlage auf.

29. VII. — 9⁰⁰ h. Tot. Mundschleimhaut blaß. Im Magen schwach blutig verfärbter Schleim. Oberschenkelmuskulatur zeigt an einer Stelle Blutaustritte.

Ergebnisse: Schon die Injektion von 0,125 mg Crotonöl genügte, um die Tiere zu töten, obwohl der Tod nach viel längerem Zeitraume erfolgte, als bei den mit größeren Dosen vergifteten Fröschen. Die größtangewendeten Dosen (0,05 g Öl in 1 ccm Emulsion) riefen in wenigen Stunden, die kleinsten (0,0001 g Öl) — in 1½ bis 2 Tagen den Tod hervor. Die Erscheinungen, unter denen die Tiere zugrunde gingen traten regelmäßig auf: Abschwächen und Verschwinden der spontanen Beweglichkeit, allmähliches Abnehmen der sensiblen und motorischen Reaktionsfähigkeit bis zur völlig eintretenden Lähmung, Tod bei kollabierter Lunge und diastolischem Herzen. Der typische Befund bei der Sektion war der mit Blut gefüllte Magen, was in manchen Fällen stärker, in anderen schwächer zum Vorschein kam. Auch im Darm und in der Kloake waren Blutmengen nachzuweisen; die Muskulatur, namentlich die des Rückens aber auch des Oberschenkels zeigte blutige Austritte, die Schleimhaut der Mundhöhle — zeitweilig Ekchymosen. Im ganzen also das Bild einer Extravasation, am deutlichsten scheinbar im Magen durch das Vorhandensein von größeren Blutmengen ausgeprägt. Es lag der Gedanke nah anzunehmen, daß der Tod der mit Crotonöl vergifteten Tiere, wenigstens in manchen Fällen, durch den für den Frosch enormen Blutverlust erfolgte. In-

dessen zeigten die anderen wie auch später zu erwähnenden Versuche, daß dies nicht der Fall war. Man kann aus den obigen Versuchen ersehen, daß auch da, wo die Blutverluste gering waren, die Tiere doch wohl zu grunde gingen, offenbar an den Folgen der motorischen Lähmung oder vielleicht Herzlähmung. — Merkwürdig war bei all diesen Versuchen, daß die Schleimhaut des Magens, wo die größten Blutmengen aufgefunden worden sind, nach Abspülen von Blut ganz blaß ohne jegliche Ekchymosen erschien, während in der Mundschleimhaut die letzteren nachweisbar waren. Wie dieser Befund mit dem Blut im Magen harmonieren sollte, wird aus den späteren Versuchen ersichtlich. Jetzt wenden wir uns einigen weiteren Versuchen zu, die zeigen sollen, daß Injektionen mit Crotonöl an anderen Körperteilen dieselben Erscheinungen hervorrufen wie Injektionen in den Rückenlymphsack.

Versuch 9.

27. VII. — 12^{30} h. Einem Frosche wird in die Bauchhöhle 1 ccm Crotonölemulsion injiziert (1 ccm = 0,05 g Öl).

Springt unruhig unter der Glocke, sperrt den Mund auf, als ob er Erbrechen bekäme.

5^{00} h. Tot. Bei der Sektion kein Befund, in der Bauchhöhle — ein Teil der nicht resorbierten Emulsion.

Versuch 10.

13. VII. — 11^{30} h. 1 ccm Crotonölemulsion wird in die Bauchhöhle injiziert (= 0,005 g Öl).

3^{00} h. Tot. Sektion: der Magen ist mit Blut überfüllt, die Mundschleimhaut zeigt an zwei Stellen punktförmige Ekchymosen.

Versuch 11.

17. VII. — 11^{30} h. 0,5 ccm Crotonölemulsion wird in die Muskulatur des rechten Oberschenkels injiziert (= 0,0025 g Öl).

12^{40} h. Liegt auf dem Bauche; er hat Blut mit Schleim erbrochen.

3^{00} h. Tot. Magen ist voll Blut.

Versuch 12.

17. VII. — 11^{00} h. 1 ccm Crotonölemulsion wird unter die Haut des rechten Oberschenkels injiziert (= 0,0001 g Öl).

18. VII. — 11^{00} h. Spontane Beweglichkeit aufgehoben. Am rechten Oberschenkel ist die Haut rot verfärbt. Der Frosch bekommt wieder 1 ccm Emulsion (= 0,0002 g Öl) an dieselbe Stelle.

19. VII. — 11^{00} h. Tot. Die obere Schicht der Schenkelmuskulatur ist blutig durchtränkt, die darüber liegende Haut zeigt Ekchymosen. Oesophagus ist mit Blut gefüllt. Sonst kein Befund.

Dieselben Erscheinungen, wie bei den vorigen Versuchen, sind auch hier zu konstatieren. Der Versuch 9 zeigt zwar keine Erscheinungen der Extravasation, scheint aber die Annahme zu bestätigen, daß der Tod infolge der Lähmung eingetreten ist. Der elfte Versuch zeigt eine neue Erscheinung: erbrochene Blutmasse. Daß sie nicht aus dem Magen kommt, wird aus den späteren Versuchen ersichtlich. Im zwölften Versuch fällt noch auf, daß der Oesophagus mit Blut gefüllt, während der Magen leer ist. — Es war nun interessant festzustellen, wie sich der Frosch gegen die Einführung von Crotonöl per os verhält. Versuche, die v. Hirschheydt an Warmblütern ausgeführt hatte, zeigten, daß sie sich viel toleranter bei Einführung von Öl per os verhielten. Die an Fröschen angestellten Versuche ergaben dasselbe Resultat, wie aus dem Nachstehenden folgt:

Versuch 13.

24. VII. — 10^{30} h. Eine schmale Glasröhre von ungefähr 3 mm Durchmesser wird in den Magen des Frosches eingeführt und in die obere Öffnung 1 ccm Crotonölemulsion (= 0,05 g Öl) mit Hilfe einer Pravatz-Spritze eingegossen. Der Frosch wird dabei in vertikaler Stellung am Brett fixiert gehalten, so daß beim langsamen Herausnehmen des Röhrchens kein Tropfen Flüssigkeit verloren geht.

11^{00} h. Hat schleimige Masse erbrochen.

3^{00} h. Zeigt Lähmungserscheinungen. Auf den Rücken gelegt, macht er mühsame Versuche sich aufzurichten.

4^{00} h. Das Herz schlägt noch. Der Mund ist voll Blut. Nach der Eröffnung der Bauchhöhle findet man den ganzen Darmtraktus vom Oesophagus bis zur Kloake mit Blut gefüllt. Nach der Spülung des Mundes sind zahlreiche Ekchymosen an der oberen Mundwand zu sehen. Magen- und Darmschleimhaut ohne Veränderungen.

Versuch 14.

25. VII. — 11^{00} h. 0,5 ccm Crotonölemulsion wird durch eine Glasröhre in den Magen eingeführt (= 0,025 g Öl).

26. VII. — 12^{00} h. Spontane Beweglichkeit aufgehoben.

27. VII. — 9^{00} h. Tot. Auf der oberen Mundwand, auf und unter der Zunge — Ekchymosen. Herz in Diastole. Im Magen ein wenig Schleim, kaum mit Blut verfärbt. Makroskopisch keine Veränderungen.

Versuch 15.

22. VII. — 11^{30} h. 1 ccm Crotonölemulsion wird in den Magen eingeführt (= 0,01 g Öl).

24. VII. — 11^{00} h. Keine Veränderungen.

3^{00} h. Wird allmählich träge.

25. VII. — 10^{00} h. Tot. Oesophagusschleimhaut hyperämisch sonst kein Befund.

Versuch 16.

21. VII. — 11^{00} h. 1 ccm Crotonölemulsion wird in den Magen eingeführt (1 ccm = 0,005 g Öl).

Bald nach der Verabreichung sehr unruhig; springt fortwährend unter der Glocke.

22. VII. — 11^{00} h. Keine Veränderungen.

24. VII. Lebt noch. Scheinbar keine Veränderungen, ganz munter.

Die Dosen, die ausreichend waren, um die Tiere durch subkutane Einführung von Öl zu töten, wurden per os eingeführt viel besser ertragen. Es übte zwar eine Dose Crotonölemulsion mit 0,05 g Ölgehalt eine auffallend starke Wirkung aus, aber eine kleinere Dosen von 0,01 g Öl, die unter anderen Bedingungen die Tiere in wenigen Stunden zu Tode brachte, wurde 3 Tage ertragen, und die nächstkleine Dose von 0,005 g Öl hatte keine letale Wirkung. Beim Versuche 15 war der einzige postmortale Befund Hyperämie der Oesophagusschleimhaut, was durch die direkte Berührung mit Öl zu erklären ist; die Magenschleimhaut, trotzdem sie in direkter Berührung mit Crotonölemulsion war, resorbierte die ganze Menge ohne jegliche Veränderungen durch die Resorption zu erleiden. Bringen wir das in Zusammenhang mit dem, was wir bei den früheren Versuchen festgestellt haben, nämlich, daß die Magenschleimhaut trotz dem stetigen Blutbefunde im Magenlumen immer intakt blieb, so kommen wir zur Annahme, daß der Magen mit dem in ihm aufgefundenen Blut kaum etwas zu tun hat. Mikroskopische Untersuchungen des Magens bestätigten die Vermutung. Die Schleimhaut erwies sich als ganz normal und in der ganzen Magen-, in fast allen Fällen auch in der Darmwand fand sich nichts, was auf eine Extravasation schließen ließe. Das Blut sollte also aus den oberen Abschnitten des Darmtraktus seinen Ursprung haben, entweder aus dem Oesophagus oder aus der Mundhöhle. Der nächstfolgende Versuch bestätigte ohne weiteres diese Annahme:

Versuch 17.

17. VII. — 4^{15} h. 0,5 g Crotonölemulsion (= 0,005 g Öl) wird in die Oberschenkelmuskulatur eingespritzt. Der Magen ist vorher mit Watte ausgestopft worden.

18. VII. — 10^{00} h. Tot aufgefunden. Der Mund schwimmt förmlich in einer Blutlache. Sektion: Die Oberschenkelmuskulatur zeigt in der Tiefe eine blutige Verfärbung; die Rückenmuskulatur ist normal. Der Mund voll Blut, das Wattebäuschchen von Blut durchtränkt. Nach der vorgenommenen Mundausspülung sieht man am Zungenrücken multiple punktförmige Ekchymosen, ebenso an der Rachenwand.

Könnte noch dieser Versuch den Zweifel hervorrufen, so zeigten die nächstfolgenden, daß der Magen in der Tat keinen Anteil an der Extravasation hatte. Bevor aber diese beschrieben werden, mögen ihnen erst zwei Versuche vorausgehen, die an Fröschen mit exstirpierten Lungen angestellt worden sind.

Versuch 18.

14. VII. — 4^{30} h. Einem Frosche werden die beiden Lungen unterbunden, dann 1 ccm Crotonölemulsion enth. 0,05 g Öl, injiziert.

5^{30} h. Tot. Im oberen Teil des Oesophagus eine kleine Menge Blut. Mundhöhle und Magen frei von Befund.

Versuch 19.

15. VII. — 9^{35} h. Einem Frosche werden die beiden Lungen entfernt und 1 ccm Crotonölemulsion in den Rückenlymphsack eingespritzt (1 ccm enth. 0,05 g Öl).

10^{20} h. Tot. Im Magen eine kleine Menge Blut.

Die beiden Versuche zeigen, daß die Lungen keinen oder einen sehr geringen Anteil an den Blutaustritten haben. In beiden Fällen fand sich Blut, trotzdem die Atmung durch die Lungen unmöglich war. Die kleine

Menge des aufgefundenen Blutes hängt wohl damit zusammen, daß die beiden Frösche eine zu kurze Zeit gelebt haben und somit nicht zu viel von dem Öl resorbieren konnten. — Wir kommen nun auf die Versuche mit dem unterbundenen Magen, die den klaren Beweis über den Ursprung des Blutes liefern sollen.

Versuch 20.

14. VII. — 11^{40} h. Einem Frosche wird die Bauchwand aufgeschnitten, der Magen freigelegt und an der Cardia unterbunden. 1 ccm Crotonölemulsion enth. 0,05 g Öl wird unter die Haut eingespritzt.

3^{30} h. Oberhalb der unterbundenen Stelle findet man viel Blut, unterhalb deren keine Spur davon. Mund frei, ebenso die Mundschleimhaut.

Versuch 21.

13. VII. — 11^{45} h. Ein Frosch bekommt 0,5 g Crotonölemulsion subkutan (= 0,025 g Öl) nach der vorerst vorgenommenen Magenunterbindung, genau an der Cardia.

4^{00} h. Tot aufgefunden. Im Magen und im Darme keine Spur von Blut; oberhalb der unterbundenen Stelle Blut mit wenig Schleim gemischt.

Versuch 22.

12. VII. — 3^{30} h. Ein Frosch bekommt 1 ccm Crotonölemulsion (= 0,0125 g Öl) nach der vorhergegangenen Oesophagusunterbindung hoch am Eingang in den Oesophagus.

13. VII. — 9^{00} h. Tot. Im Magen kein Blut. Oberhalb der unterbundenen Stelle eine kleine Blutmenge. Sonst kein Befund.

Nach diesen Versuchen ist es nun klar, woher das Blut im ganzen Darmtraktus bei den ersten Versuchen kam. Es war einfach von oben nach unten durch die Peristaltik des Darmes fortbewegt. Seinen Ursprung hatte das Blut in der Mundschleimhaut, aus welcher es durch die

Wirkung des Crotonöls ausgetreten war, dann verschluckt und weiter nach unten befördert worden war. In der Mundhöhle ist also die Hauptstätte der Extravasation zu suchen. Dies heißt nicht, die übrigen Organe seien frei von Blutaustritten gewesen. Die später zu besprechenden mikroskopischen Untersuchungen zeigen, daß fast kein Organ des Froschkörpers von der Extravasation freiblieb. Nur der Magen und Darm, die scheinbar am meisten daran beteiligt waren, erwiesen sich als vollständig unbeeinflußt durch die Einwirkung von Crotonöl.

Dieses Ergebnis hat eine merkwürdige Analogie mit denjenigen Tatsachen, die Samojloff bei seinen Versuchen mit Silber an Fröschen festgestellt hatte. Er fand nämlich, daß, wenn einem Frosch das Argentum glycyrrhizinicum subkutan injiziert wurde, so war in der Magendarmhöhle, wenn der Magen vorher unterbunden wurde, keine Spur von Silber zu finden; dagegen sammelte sich oberhalb der unterbundenen Stelle die ganze ausgeschiedene Masse von Silber. Durch weitere Versuche stellte er fest, daß die Ausscheidung durch die Zunge resp. den Mundboden erfolgte, und daß in den Darmkanal eingeführtes Silber von Fröschen absolut nicht oder wenigstens so gut wie nicht resorbiert worden war.

Aus welchen Ursachen findet nun die Extravasation statt und woran gehen eigentlich die Tiere zu grunde?

Wenden wir uns zuerst an die erste Frage. Es ist am nächstliegenden zu behaupten, daß die Gefäße in irgendwelcher Beziehung zur Extravasation stehen.

v. Hirschheydt meinte, die Intima der kleinsten Gefäße sei durch die Einwirkung von Crotonöl in der Weise verändert, daß sie den Durchgang der Blutkörperchen ermöglichte. Meinte er damit die morphologischen Veränderungen an der Intima, so ist es wohl kaum zutreffend. Denn die mikroskopische Untersuchung aller angefertigten Präparate zeigte, daß die innere Schicht der kleinsten Gefäße gut erhalten war und keine Zerreißungen erwies. Was die spezifische Alteration der Intima betrifft, so mögen die folgenden Versuche beschrieben werden, die versuchen diese Frage ein wenig zu klären.

Versuch 23.

20. VII. — 9^{35} h. Ein Frosch bekommt subkutan 1 ccm Flüssigkeit, bestehend aus 0,5 ccm Crotonölemulsion (= 0,025 g Öl) und 0,5 ccm 1 %iger Chlorkalziumlösung.

4^{45} h. Tot. An der oberen Mundwand punktförmige Ekchymosen, ebenso an der Rachenwand. Der Magen ist voll Blut.

Versuch 24.

27. VII. — 10^{15} h. 0,5 ccm 1 %iger Chlorkalziumlösung wird in den Rückenlymphsack injiziert.

11^{15} h. 0,5 ccm Crotonölemulsion (= 0,025 g Öl) wird subkutan injiziert.

3^{00} h. Tot. Im Magen blutiger Schleim. Unter der Rückenhaut ein Teil der nicht resorbierten Emulsion.

Versuch 25.

27. VII. — 10^{40} h. Einem Frosch wird 1 ccm $CaCl_2$-Lösung (1 %ig) subkutan injiziert.

11^{40} h. 0,5 ccm Crotonölemulsion (enth. 0,025 g Öl) wird in den Rückenlymphsack injiziert.

12^{00} h. Haut blutigen Schleim erbrochen, hält den Mund aufgesperrt.

3^{00} h. Tot. Magen, Oesophagus und Herz sind mit Blut gefüllt. Zunge rosarot verfärbt.

Versuch 26.

20. VII. — 9^{00} h. Ein Frosch bekommt 1 ccm 1 %iger $CaCl_2$-Lösung subkutan.

4^{45} h. Keine Veränderungen. Es wird 1 ccm Crotonölemulsion (enth. 0,05 g Öl) subkutan injiziert.

21. VII. — 11^{00} h. Tot. Unter der Rückenhaut ein Teil der nicht resorbierten Emulsion. Die obere Mundwand zeigt zahlreiche Ekchymosen, der Magen ist mit blutig verfärbtem Schleim gefüllt.

Versuch 27.

21. VII. — 11^{00} h. Ein Frosch bekommt 1 ccm 1 %iger Chlorkalziumlösung subkutan.

22. VII. — 10^{00} h. 0,5 ccm Crotonölemulsion (enth. 0,0025 g Öl) wird subkutan injiziert.

3^{00} h. Tot. Magen mit blutigem Schleim mäßig gefüllt.

Versuch 28.

27. VII. — 10^{35} h. 1 ccm $CaCl_2$-Lösung (1 %ig) wird in den Rückenlymphsack injiziert.

11^{35} h. 3 Tropfen Öl werden innerhalb 5 Minuten auf die Zunge gebracht.

28. VII. Träge. Im Munde blutige Austritte.

29. VII. Tot. Im Munde blutiger Schleim. Im Magen und Oesophagus Blut.

Wie ersichtlich, wurden die obigen Versuche angestellt, um die Durchlässigkeit der Gefäßwandung für Blutkörperchen, bei der vorhergegangenen Chlorkalziumbehandlung zu prüfen. Sollte nach der Annahme von Hirschheydt die Intima spezifisch alteriert werden, so ist zu erwarten gewesen, daß diese Alteration durch die vorausgegangene Festigung der Gefäßwand durch Chlorkalzium unterbleiben sollte. Gewiß, wir müssen

erst annehmen, daß Chlorkalzium überhaupt eine Einwirkung auf die Gefäßwand des Frosches ausübt. Nehmen wir das an, so ist aus den obigen Versuchen zu schließen, daß entweder das Crotonöl die durch das Chlorkalzium bedingte Festigkeit der Gefäßwand zu überwinden vermag, was unwahrscheinlich ist, wenn man bedenkt, daß die größeren Gefäße auch ohne Chlorkalziumbehandlung immer von der Crotonöleinwirkung verschont blieben; oder es ist an irgend eine andere Ursache zu denken. Lehnt man den Einfluß des Chlorkalziums ab, so gewinnt die Behauptung v. Hirschheydts allerdings an Wahrscheinlichkeit. Man könnte endlich die Extravasation mit den Veränderungen an den Blutkörperchen selbst in Zusammenhang bringen; es wäre vielleicht möglich, daß die veränderten Blutkörperchen imstande sind die Gefäßwand zu passieren. Indessen zeigte sich, daß das Crotonöl die Froschblutkörperchen in vitro nicht zu beeinflussen vermag. Die Blutkörperchen fielen unverändert zu Boden, und die einzige Erscheinung, die zu beobachten war, war die Bildung einer geleeartigen Masse im Gläschen, das das Blutgemisch mit konzentrierterer Crotonölemulsion (1 ccm enth. 0,05 g Öl) enthielt. Diese Erstarrung des Blutgemisches ist nicht weiter zu erklären; für die Extravasationsbildung im Froschkörper hat sie wohl kaum eine Bedeutung. — Es bleibt somit die Ursache der Extravasationsbildung wie vorher unklar.

Was die Frage nach dem Zugrundegehen der Tiere betrifft, so ist sie einzig durch die zentrale Lähmung zu erklären. Mikroskopische Präparate vermochten keine

pathologischen Veränderungen an den inneren Organen zu zeigen. Es wurden Niere, Leber, Hoden, Magen, Darm, Lunge, Herz und große Gefäße mehrmals untersucht und es fanden sich ausschließlich Blutaustritte in den Nieren, Hoden und in stärkerem Grade in der Leber. Keine degenerativen Erscheinungen konnten beobachtet werden; das Epithel blieb immer intakt. In der Magen- und Darmschleimhaut konnten nicht einmal Blutaustritte bemerkt werden; Mukosa und die darunter liegenden Schichten zeigten ein klares Bild der normalen Magen- und Darmschleimhaut. Das Lungengewebe war ebenfalls unverändert und das Herz, endlich, das wegen seiner konstanten Lähmung den Verdacht auf die Degeneration der Muskulatur erwecken könnte, erwies sich stets als vollständig normal. Die Art, wie es immer zum Stillstand kam, konnte auch nicht zur Annahme führen, daß es sich in ihm irgendwelche pathologischen Vorgänge abgespielt hätten: noch 2 bis 3 Stunden nach der Vergiftung mit Crotonöl, wo das Tier schon allgemeine Lähmungserscheinungen zeigte, schlug das Herz in demselben Rhythmus, wie am Anfang der Vergiftung und nur die Exkursionen des Ventrikels, die immer kleiner wurden, zeigten, daß die Lähmung der zentralen Innervationsstelle allmählich eintrat. Der Tod der mit Crotonöl vergifteten Frösche tritt also, da irgendwelche pathologischen Veränderungen fehlen, als Folge der Lähmung des Zentralnervensystems ein.

II. Versuche mit Crotin.

a. Froschversuche.

Versuche mit Crotin an Tieren sind von Elfstrand in erschöpfender Weise beschrieben worden. Wenn sie trotzdem an dieser Stelle wieder geschildert werden, so geschieht das aus dem Grunde weil sie, so viel mir bekannt ist, nicht nachgeprüft und in der späteren Literatur nicht erwähnt worden. Die Versuche wurden ausgeführt, um einen allgemeinen Ueberblick über die Vergiftungssymptome bei Crotinvergiftung zu bekommen. Und weil es nicht auf die nähere Prüfung Elfstrands Ergebnisse anging, begnügte ich mich dem Froschmaterial, an dem etwa 20 Versuche ausgeführt worden und von denen nur einige in bestimmter Reihenfolge zur Beschreibung kommen. Es wurden immer Temporarien benutzt. Bei diesen Versuchen, wie auch bei den später zu beschreibenden Blutversuchen wurde Crotonextrakt angewendet, das aus vollständig mit Alkohol und Äther entölten und getrockneten Crotonsamen gewonnen worden war. Dieses Extrakt wurde immer mittelst Kochsalz hergestellt. Die Gehaltsangaben beziehen sich auf fettfreie Samensubstanz und nicht etwa auf reines Crotin, dessen Menge mehr als 100mal kleiner ist.

Versuch 29.

27. VI. — 4^{05} h. 0,5 g Kochsalzcrotonauszug wird einem Frosche in den Rückenlymphsack injiziert (Gehalt an entölt. Samen = 0,0025 g). Spontane Bewegungen hören bald auf, in einer Stunde sitzt das Tier stumpf an einer Stelle, reagiert schwach auf mechanischen Reiz.

28. VI. — 10^{15} h. Der Frosch ist munterer, als gestern, macht ab und zu spontane Bewegungen. Die obige Dose wird wieder eingespritzt.

4^{00} h. Die Beweglichkeit ist herabgesetzt, im übrigen keine merkbaren Veränderungen.

29. VI. — 11^{00} h. Derselbe Zustand. Wieder dieselbe Dose.

30. VI. — 11^{45} h. Keine Veränderungen. Die obige Dose wird zum vierten Male injiziert.

Im ganzen sind also 4 g crotinhaltiger Crotonauszug, mit 0,01 g Gehalt an entöltem Samen, injiziert worden. Am 1. VII. lebt der Frosch noch immer, obwohl die Herzaktion verlangsamt war. Es wurden 18 Pulsationen in einer Minute gezählt. — Der Frosch wird entblutet, die inneren Organe besichtigt. Die Magenschleimhaut ist etwas gerötet, sonst kein Befund. Blut normal.

Versuch 30.

28. VI. — 10^{50} h. 0,5 g Crotonauszug wird in den Rückenlymphsack injiziert (enth. 0,005 g Same).

5^{00} h. Keine spontane Bewegungen, jedoch reagiert das Tier, obwohl schwach, auf mechanischen Reiz.

29. VI. — 11^{00} h. Sensibilität ist stärker herabgesetzt, sonst keine Veränderungen. Wieder 0,5 g injiziert.

30. VI. — 12^{00} h. Spontane Bewegungen aufgehört, der Frosch liegt auf dem Bauch. Atemtätigkeit nicht beeinträchtigt. Wieder 0,5 g Crotonauszug injiziert.

3. VII. — 10^{30} h. Atmung normal. Liegt auf dem Bauch mit zusammengezogenen Beinen. Wieder 0,5 g Crotonauszug.

Die Atemtätigkeit steigt gleich darauf von 48 bis 108 in 1 Minute. Es sind also im ganzen 2 g Crotonauszug injiziert worden mit 0,02 g Samengehalt. Am anderen Tage nach der letzten Injektion wird der Frosch entblutet und das ganze scheinbar normale Blut in 15 ccm phys. NaCl-Lösung aufgefangen. Mit diesem Blutgemisch werden folgende Versuche angestellt:

I. 5 ccm Blutgemisch + 1 ccm Crotonauszug (enth. 0,1 g S.)
II. 5 „ „ + 1 „ „ (enth. 0,01 g S.)
III. 5 „ „ + 1 „ phys. NaCl-Lösg. als Controlle.

Im Gläschen I tritt fast sofort Agglutination der roten Blutkörperchen ein, und innerhalb 10 Minuten bildet sich ein fester Blutklumpen, der sich beim Aufschütteln kaum in der Flüssigkeit verteilt. Auch im Gl. II tritt im Laufe von 1—2 Min. Agglutination ein, wenn auch schwächer, als im ersten Reagensglas. Glas III zeigt keine Veränderungen.

Wir können aus diesem Versuche schließen, daß das Blut der die Crotinvergiftung überlebenden Frösche im Körper unverändert bleibt und bei dem Versuch in vitro sich nicht als crotinfest erweist.

Versuch 31.

30. VI. — 12^{00} h. 0,75 g Crotonauszug wird in den Rückenlymphsack injiziert (enth. 0,075 g entölten Samen).

3. VII. — 11^{00} h. Liegt auf dem Bauch mit zusammengezogenen Beinen. Atemfrequenz 140 in einer Minute. Die obige Dose wird wieder eingespritzt.

4. VII. — 11^{30} h. Keine Veränderungen. Atem — 130. Es wird eine größere Dose Crotonauszug injiziert, nämlich 0,5 g enth. 0,01 g entölt. Same.

5. VII. — 10^{30} h. Derselbe Zustand.

Auch die Dose von 0,01 g Samengehalt hat keine letale Wirkung auf den Frosch. Der obige Versuch zur Prüfung der Crotinfestigkeit des Froschblutes wird auch in diesem Falle gemacht. Das Tier wird entblutet und das defibrinierte Blut mit 15 ccm NaCl Lösung gemischt.

I. 5 ccm Blutgemisch + 1 ccm Crotonauszug (enth. 0,01 g S.)
II. 5 „ „ + 1 „ „ (enth. 0,001 g S.)
III. 5 „ „ + 1 „ NaCl-Lös. als Kontrolle.

In beiden ersten Gläschen tritt im Verlaufe von einer Minute Agglutination ein. Glas III bleibt normal.

Dieser Versuch bestätigt also das obige Ergebnis.

Versuch 32.

5. VII. — 10^{45} h. 1 ccm Crotonauszug enth. 0,02 g Same, wird in den Rückenlymphsack injiziert.

6. VII. — 11^{30} h. Keine merkbaren Veränderungen. Es wird eine doppelte Dose injiziert (enth. 0,04 g S.)

7. VII. — 5^{00} h. Keine Veränderungen.

8. VII. — 9^{30} h. Derselbe Zustand. Es wird eine vierfache Dose injiziert (enth. 0,08 g S.)

9. VII. — 9^{00} h. Tot. Sektion ergibt keinen Befund.

Versuch 33.

5. VII. — 11^{30} h. 1 ccm Crotonauszug wird in den Rückenlymphsack injiziert (enth. 0,04 g S.)

6. VII. — 11^{30} h. Keine merkbaren Veränderungen. Es wird eine doppelte Dose injiziert (enth. 0,08 g S.)

7. VII. — 9^{00} h. Tot. Sektion: Magenschleimhaut ist etwas hyperämisch, auch die Leber zeigt eine schwache Hyperämie; sonst kein Befund.

Versuch 34.

24. VII. — 11^{40} h. 1 ccm Crotonauszug wird in den Rückenlymphsack injiziert (enth. 0,2 g S.)

11^{50} h. Liegt auf dem Bauch mit ausgestreckten Beinen. Das Herz ist in Aktion. Die Kapillaren der Schwimmhaut werden unter dem Mikroskop beobachtet: die Blutkörperchen zirkulieren unverändert (nicht zusammengeklebt) in den Gefäßen.

3^{00} h. Das Tier hat sich erholt, sitzt aufgerichtet, entweicht bei der Berührung.

3^{50} h. Es wird wieder 1 ccm Crotonauszug enth. 0,2 g S. injiziert. Das Tier bleibt danach 2 Stunden lang träge liegen, dann erholt es sich.

26. VII. — 10^{00} h. Tot. Kein Befund.

Versuch 35.

10. VII. — 5^{05} h. 1 ccm Crotonauszug wird in den Rückenlymphsack eingespritzt (enth. 0,4 g S.).

Nach der Injektion starke Unruhe, der Frosch springt immer auf, atmet sehr schnell. Im Verlaufe von 15 Minuten wird nach und nach träge, reagiert schwach auf mechanischen Reiz.

5^{35} h. Wieder 1 ccm Crotonauszug, enth. 0,4 g S.

11. VII. — 9^{00} h. Tot. Kein Befund.

Ergebnisse: Die mit Crotonauszug angestellten Versuche konnten im allgemeinen das bestätigen, was schon Elfstrand in seiner Arbeit ausgeführt hat. Wurden kleine, nicht letale Dosen Crotonauszug angewendet, so trat im Laufe der ersten Stunden nach der Injektion eine schwach lähmende Wirkung ein. Spontane Bewegungen wurden allmählich vermindert, Sensibilität herabgesetzt. Bald konnten sich aber die Tiere wieder erholen, so daß die lähmende Wirkung

des Crotins in den darauf folgenden Beobachtungsstunden zum Verschwinden kam. Bei Anwendung von mittleren Dosen kam außer den entsprechenden stärkeren Lähmungserscheinungen, noch die Beeinträchtigung der Respiration hinzu und zwar in der Weise, daß sie gleich nach der Injektion und auch mehrere Stunden darauf an Frequenz stark zunahm (Elfstrand gibt an, daß bei seinen Tierversuchen die Atemtätigkeit abnahm). Die Wirkung der stärkeren zur Anwendung gekommenen Dosen war noch prompter: im Laufe von ersten 10—15 Minuten lagen die Tiere langgestreckt auf dem Bauch, verfallen in tiefe Narkose; starke mechanische Reize konnten bei ihnen keine Reaktion hervorrufen. Doch auch durch diese Dosen bewirkte Lähmung schwand allmählich und erst nach den folgenden 24—36 Stunden gingen die Tiere zu grunde, offenbar an den Folgen der Lähmung des Zentralnervensystems. Erst hörte die Atemtätigkeit auf, dann kam der Herzstillstand bei stark kontrahiertem Ventrikel hinzu. Die stärkere Dose enthielt Extrakt aus 0,8 g entölter Same. Das würde ungefähr der von Elfstrand bestimmten letalen Dose von 0,015 g Crotin in 1 ccm Crotonextrakt entsprechen. Die Wirkung dieser Dose war entsprechend rascher als die der kleineren Dosen. — Veränderungen an den inneren Organen konnten, außer den oben erwähnten Hyperämien der Magenschleimhaut (was mir übrigens als zufälliger Befund erscheint), nicht festgestellt werden. Elfstrand erwähnt in seinen Ausführungen, daß die Blutkörperchen der vergifteten Frösche bei der mikroskopischen Untersuchung in

corpore verändert erscheinen. Er behauptet das wenigstens bei Esculenta gesehen zu haben. Die bei den obigen Versuchen vorgenommene Untersuchung des strömenden Blutes in der Schwimmhaut der Temporarien konnte keine Veränderungen an der Gestalt der Blutkörperchen zeigen. Die Untersuchung geschah in diesen Fällen eine Stunde nach der Vergiftung. — Interessant ist es, daß die Blutkörperchen der mit Crotin behandelten Frösche in vitro an sich normal waren und mit Crotin vermischt in derselben Weise agglutiniert wurden, wie das Blut der normalen Frösche.

---

b. Blutversuche.

Zu diesen Versuchen wurde crotinhaltiger Crotonauszug verwendet, in derselben Weise, wie es bei Froschversuchen beschrieben wurde, vorbereitet. Einige Versuche sind mit reinem Crotin, dem von der Merckschen Fabrik hergestellten, ausgeführt worden. Dieses Crotin ist ungefähr 20 J. alt und nur noch teilweise löslich. Wo dies Präparat verwendet wurde, ist die entsprechende Bemerkung gemacht worden.

Versuch 36.

27. VI. Leichenblut, defibriniert, 2 ccm + 98 ccm physiologischer Kochsalzlösung.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ NaCl-Lös. + 1 ccm Crotonausz. (1 ccm enth. 0,01 g S.)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 ccm Crotonausz.
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Nach 24 Stunden findet sich in allen Gläschen ein Niederschlag von roten Btkrp. Beim Aufschütteln lösen sie sich in der ganzen Flüssigkeit, so daß sowohl das Kontrollgläschen wie auch

die übrigen eine gleich gefärbte Flüssigkeit erweist. Es ist weder Agglutination noch Hämolyse der roten Btkrp. eingetreten.

Versuch 37.

7. VII. Menschenblut, aus der Placenta, 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Crotonauszug (1 ccm enth. 0,4 g S.)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 ccm Crotonauszug
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „
VI. 5 „ „ — + 5 „ „

Nach 24 Stunden weder Agglutination noch Hämolyse.

Versuch 38.

3. XI. Menschenblutkörperchen, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Crotinlösung von Merck (1 ccm enth. 0,008 g)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 ccm Crotinlösung
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Nach 24 Stunden weder Agglutination noch Hämolyse.

Ergebnis: Das Menschenblut wird durch Crotin weder agglutiniert noch hämolysiert.

Versuch 39.

26. VI. Meerschweinchenblut, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Auszug (1 ccm enth. 0,01 g S.)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 ccm Auszug
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Nach 24 Stunden weder Agglutination noch Hämolyse.

Versuch 40.

2. XI. Meerschweinchenblut, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Auszug (1 ccm enth. 0,2 g S.)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 ccm Auszug
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „
VI. 5 „ „ — + 5 „ „

Nach 24 Stunden keine Veränderungen.

Versuch 51.

2. XI. Meerschweinchenblut, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös.
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Crotinlösung Merck (enth. 1 ccm 0,008 g Crotin)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 „ „
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Nach 24 Stunden weder Agglutination noch Hämolyse.

Ergebnis: Die Versuche zeigen, daß das Meerschweinchenblut von Crotin nicht beeinflußt wird. Das stimmt mit den Angaben Elfstrands überein.

Versuch 42.

1. XI. Kaninchenblut. defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Auszug (1 ccm enth. 0,2 g S.)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 „ „
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „
VI. 5 „ „ — + 5 „ „

Nach 24 Stunden im Gl. II schwache, in den übrigen starke, wenn auch nicht volle Hämolyse.

Versuch 43.

30. XI. Kaninchenblut, defibr., 2%ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle

II. 5 ccm Blg. + 4 ccm NaCl-Lös., + 1 ccm Auszug (1 ccm enth. 0,01 g S.)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 ccm Auszug
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Nach 2 Stunden ist eine vollständige Hämolyse in Gl. II bis V zu sehen. Zugleich ist zu merken, daß im Beginn der ersten Stunden das Blut sich venös färbt, im Kontrollglas I viel später.

Versuch 44.

30. XI. Kaninchenblut, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Crotinlösung (Merck 1 ccm enth. 0,008 g S.)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 ccm Crotinlösung
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Nach 4 Stunden ist das obere Drittel der Blutgemischsäule n Gl. II—V hämolysiert. Nach 24 Stunden vollständige Hämolyse.

Ergebnis: Das Kaninchenblut wird durch Crotonauszug hämolysiert, was mit den Angaben Elfstrands vollständig übereinstimmt (Lau hat es mit Unrecht bestritten). Zugleich ist zu merken, daß das Crotin Merck, das 20 J. alt ist, auf das Kaninchenblut noch wirksam ist, obwohl nicht in dem Maße, wie Extrakt aus dem frisch ausgepreßten Samen.

Versuch 45.

27. VI. Katzenblut, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös.
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Auszug (1 ccm enth. 0,01 g S.)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 ccm Auszug
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Nach 24 Stunden keine Agglutination, keine Hämolyse.

Versuch 46.

28. VII. Katzenblut, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Auszug (1 ccm enth. 0,2 g S.)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 „ Auszug
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Nach 24 Stunden in Gl. II und III keine Veränderungen, in Gl. IV und V fast volle Hämolyse.

Versuch 47.

2. XI. Katzenblut, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Auszug (1 ccm enth. 0,2 g S.)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 ccm Auszug
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „
VI. 5 „ „ + — + 5 „ „

Nach 24 Stunden weder Agglutination noch Hämolyse.

Versuch 48.

2. XI. Katzenblut, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Crotinlösung Merck (1 ccm enth. 0,008 g S.)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 ccm Crotinlösung
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „
VI. 5 „ „ + — + 5 „ „

Keine Veränderungen nach 24 Stunden.

Versuch 49.

20. XI. Katzenblut, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lösung als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Auszug (1 ccm enth. 0,01 g S.)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 „ „
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Nach 24 Stunden teilweise Hämolyse in Gl. III, IV und V.

Ergebnis: Lau behauptet in seiner Arbeit, Crotin sei für das Katzenblut unwirksam. Elfstrand meint dagegen, daß es hämolytisch auf das Blut wirke. Die obigen Versuche scheinen beiden Ausführungen Recht zu geben. Es ist zu bemerken, daß die Versuche 45 und 46 mit einem und demselben Material angestellt worden (natürlich mit frisch bereitetem Extrakt). Der erstere von diesen wurde aber im Juli, der zweite im November ausgeführt. Das Katzenblut verhält sich also inkonstant d. h. verschiedenartig gegen Crotin.

Versuch 50.

5. VII. Pferdeblut, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Auszug (1 ccm enth. 0,1 g S.)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 „ „
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „
VI. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 ccm Auszug (1 ccm enth. 0,2 g S.)

Nach 24 Stunden keine Veränderungen.

Versuch 51.

3. XI. Pferdeblutkörperchen, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Auszug (1 ccm enth. 0,2 g S.)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 „ „
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Nach 24 Stunden keine Veränderungen.

Versuch 52.

3. XI. Pferdeblutkörperchen, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle

II. 5 ccm Blg. + 4 ccm NaCl-Lös., + 1 ccm Crotinlösung Merck (enth. in 1 ccm 0,008 g Crotin)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 ccm Crotinlösung
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Nach 24 Stunden keine Veränderungen.

Ergebnis: Pferdeblut wird also durch Crotin in keiner Weise beeinflußt.

Versuch 53.

22. VII. Hahnenblut, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Auszug (1 ccm enth. 0,1 g S.)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 ccm Auszug
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Nach 24 Stunden keine Veränderungen.

Versuch 54.

20. VII. Hahnenblut, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Auszug (1 ccm enth. 0,4 g S
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 ccm Auszug
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Nach 24 Stunden in Gl. II, III und IV teilweise, in Gl. V totale Hämolyse.

Ergebnis: Hahnenblut wird, wie aus den Versuchen zu sehen ist, durch stärkere Konzentrationen Crotonextrakt zur Auflösung gebracht. Elfstrand ist bei seinen Versuchen mit Hühnerblut zu negativen Ergebnissen gekommen.

Versuch 55.

19. VII. Schlangenblut, defibr., konzentriert (von der Äsculapnatter).

I.	1 ccm	Blg.	+	5 ccm	NaCl-Lös.,	als	Kontrolle	
II.	1 „	„	+	5 „	„		„	
III.	1 „	„	+	5 „	„		„	
IV.	1 „	„	+	4 „	„	+	1 ccm	Auszug (1 ccm enth. 0,4 g S.)
V.	1 „	„	+	3 „	„	+	2 ccm	Auszug
VI.	1 „	„	+	—		+	5 „	„

Nach 24 Stunden in Gläschen IV und V keine, im Gl. VI partielle Hämolyse.

Ergebnis: Schlangenblutkörperchen von der Äsculapnatter werden von starken Dosen des Crotonsamenextraktes in der Weise wie Kaninchen- und Hahnenblutkörperchen beeinflußt: sie werden hämolysiert.

Versuch 56.

7. XI. Igelblut, defibr., 2 %ig.

I.	5 ccm	Blg.	+	5 ccm	NaCl-Lös.	als	Kontrolle	
II.	5		+	4		+	1 ccm	Crotinlösung Merck (1 ccm enth. 0,008 g Crotin)
III.	5		+	3		+	2	Crotinlösung
IV.	5 „	„	+	2 „	„	+	3 „	„
V.	5 „	„	+	1 „	„	+	4 „	„
VI.	5 „	„	+	—		+	5 „	„

Nach 24 Stunden totale Hämolyse in allen 5 Gläschen (II—VI).

Versuch 57.

19. XI. Igelblut, defibr., 2 %ig.

I.	5 ccm	Blg.	+	5 ccm	NaCl-Lös.,	als	Kontrolle	
II.	5 „	„	+	4 „	„	+	1 ccm	Auszug (1 ccm enth. 0,01 g S.)
III.	5 „	„	+	3 „	„	+	2 „	„
IV.	5 „	„	+	2 „	„	+	3 „	„
V.	5 „	„	+	1 „	„	+	4 „	„
VI.	5 „	„	+	—		+	5 „	„

Nach 24 Stunden totale Hämolyse in allen 5 Gläschen (II—VI).

Ergebnis: Unsere Versuche widersprechenden Angaben Laus. Sie wurden daher noch 2 Mal wiederholt, und zwar mit alten, wie mit frischen Samen, und ergaben dieselben Resultate, wie die ersten Male. Igelblutkörperchen werden durch Crotin hämolysiert.

Versuch 58.

4. VII. Von einem 35 g schweren Frosch wird das ganze Blut entnommen, mit 9 ccm physiol. NaCl-Lösung vermischt und einige Zeit umgerührt. Es wird dann in 2 Teile geteilt. Dem einen Teil wird 1 ccm NaCl-Lösung zugesetzt, dem anderen 1 ccm Crotonauszug (1 ccm enth. 0,1 g S.), wie folgt:

I. 5 ccm Blg. + 1 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 1 „ Auszug

Im Gl. II tritt fast momentan Agglutination ein. Nach wenigen Minuten bildet sich ein fester Blutklumpen, der sich beim Aufschütteln nicht auflöst. Bei Anwendung von 10 mal verdünntem Auszug ist die Wirkung ein wenig abgeschwächt.

I. 5 ccm Blg. + 1 ccm Auszug (1 ccm enth. 0,01 g S.)

Agglutination tritt nach 3—4 Minuten ein. Die Flüssigkeit ist von feinen Blutklümpchen durchsetzt.

Ergebnis: Froschblut wird durch Crotin in starker Weise beeinflußt und zwar in der Weise, daß es fast momentan agglutiniert wird.

Versuch 59.

13. VII. Hammelblut, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Auszug (1 ccm enth. 0,2 g S.)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 ccm Auszug
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Eine deutliche Agglutination tritt schon innerhalb der ersten Stunde ein.

Versuch 60.

13. XI. Hammelblut, defibr., 2%ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Crotinlösung (Merck 1 ccm enth. 0,008 g Crotin)
III. 5 „ „ + 3 „ „
IV. 5 „ „ + 2 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „

Schon nach 2 Stunden eine starke Agglutination.

Versuch 61.

15. XI. Hammelblut, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Auszug (1 ccm enth. 0,01 g S.)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 „ Auszug
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „
VI. 5 „ „ + 4 „ „ + 0,5 ccm (1 ccm enth. 0,01 g S.)

In Gl. II bis V tritt innerhalb wenigen Stunden starke Agglutination ein; in Gl. VI kaum merkbar.

Ergebnis: Hammelblutkörperchen werden durch Crotonextrakt zur Agglutination gebracht. Das alte Crotin Merck übt eine schwächere Wirkung als der frisch ausgepreßte Same aus.

Versuch 62.

28. VI. Rinderblut, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 ccm „ + 1 ccm Auszug (1 ccm enth. 0,01 g S.)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 ccm Auszug
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Schon nach 6 Stunden tritt in Gl. III, IV und V eine vollständige Agglutination ein. Beim Aufschütteln des Blutgemisches verteilen sich die Blutkörperchen in Form von kleinen Klümpchen. Im Gl. II ist unvollständige Hämolyse zu sehen.

Versuch 63.

29. VI. Rinderblut, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 0,4 ccm Auszug (1 ccm enth. 0,01 g S.)
III. 5 „ „ + 4 „ „ + 0,6 „ Auszug
IV. 5 „ „ + 4 „ „ + 0,8 „ „
V. 5 „ „ + 4 „ „ + 1,0 „ „

Nach 24 Stunden ist in den Gl. IV und V eine deutliche Agglutination zu merken. In Gl. II und III keine Wirkung.

Ergebnis: Rinderblut wird durch Crotin agglutiniert. Da 1 ccm Auszug 10 mg Samen enthält, so ist zu schließen, daß ein Auszug aus 0,008 g Samen imstande ist eine Agglutination von 5 ccm 2 %iger Blutkörperchensuspension hervorzurufen.

Versuch 64.

6. VII. Schweineblut, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Auszug (1 ccm enth. 0,4 g S.)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 „ Auszug
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Nach 6 Stunden tritt eine sehr deutliche Agglutination ein Beim Aufschütteln zerstreuen sich feine Blutklümpchen in der Flüssigkeit.

Versuch 65.

15. XI. Schweineblut, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Crotinlösung (Merck enth. in 1 ccm 0,008 g Crotin)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 ccm Crotinlösung
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Schon in einer halben Stunde sieht man, besonders in Gl. IV und V, daß eine Agglutination eingetreten ist. Nach 1 ½ Stunde sehr starke, nach 24 Stunden vollständige Agglutination.

Versuch 66.

15. XI. Schweineblut, defibr., 2 %ig.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm NaCl-Lös., als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 „ „ + 1 ccm Auszug (1 ccm enth. 0,01 g S.)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 „ Auszug
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Resultate wie oben. Nach 24 Stunden vollständige Agglutination.

Ergebnis: Schweineblut wird in stärkster Weise agglutiniert, stärker als die übrigen untersuchten Blutarten.

Versuch 67.

30. X. Tymus von Kalbe wird zerrieben, mehrmals mit physiol. NaCl-Lösung extrahiert, die löslichen Teile abfiltriert. Der Filterrückstand wieder in Kochsalzlösung suspendiert, kräftig durchschüttelt und filtriert. Die gröberen Flocken bleiben im Filter, die weißen Blutkörperchen gehen in das Filtrat über. Es werden folgende Versuche angestellt:

I. 5 ccm weiße Bltkörp. + 5 ccm NaCl-Lös. als Kontrolle
II. 5 „ „ + 4 ccm NaCl-Lös. + 1 ccm Auszug (1 ccm = 0,2 g S.)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 ccm Auszug
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Nach 24 Stunden sind keine Veränderungen zu merken.

Ergebnis: Die weißen Blutkörperchen vom Kalbe, dessen rote Blutkörperchen durch Crotin agglutiniert werden, bleiben von Gift unbeeinflußt.

Versuch 68.

6. XI. Eiterkörperchen vom Menschen werden gewaschen, 10 g in 100 ccm NaCl-Lösung suspendiert.

I. 5 ccm Gemisch + 5 ccm NaCl-Lösung
II. 5 „ „ + 4 ccm „ + 1 ccm Crotinlösung (Merck 1 ccm enth. 0,008 g Crotin)
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 „ „
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Nach 24 Stunden keine Agglutination.

Ergebnis: Eiterkörperchen werden durch Crotin nicht agglutiniert.

Versuche mit erhitztem Crotin.

Zu den folgenden Versuchen wurden Merckscher altes Crotin und Extrakt aus frisch ausgepreßten Crotonsamen verwendet. Die Lösung des Merckschen Crotins enthielt in 1 ccm 0,008 g Crotin, und 1 ccm frischer Crotonextrakt enthielt 0,01 g entölten Samen. Die erhitzten Lösungen wurden auf die stark agglutinierbare Blutart, auf das Schweineblut, geprüft. Sämtliche Versuche wurden an einem Tage gemacht.

Versuch 69.

Je 10 ccm beider Lösungen werden ins kalte Bad eingestellt und so lange erhitzt, bis das Thermometer 75° C. zeigt; sie werden dann sofort herausgenommen, abgekühlt und auf das Schweineblut geprüft.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm Crotinlösung
II. 5 „ „ + 1 „ „
III. 5 „ „ + 5 „ Crotonauszug
IV. 5 „ „ + 1 „ „
V. 5 „ „ + 5 „ NaCl-Lös. als Kontrolle.

Nach 24 Stunden keine Wirkung.

Versuch 70.

Je 10 ccm beider Lösungen werden bis auf 69° C. erhitzt, und als das Thermometer diesen Grad zeigt, sofort herausgenommen und abgekühlt.

I. 5 ccm Blg. + 5 ccm Crotinlösung
II. 5 „ „ + 1 „ „
III. 5 „ „ + 5 „ Crotonauszug
IV. 5 „ „ + 1 „ „
V. 5 „ „ + 5 „ NaCl-Lös. als Kontrolle.

Nach 24 Stunden in Gl. I und III stärkere, in Gl. II und IV schwächere Agglutination.

Versuch 71.

Je 10 ccm beider Lösungen werden bis auf 69° C. erhitzt und 5 Minuten lang bei dieser Temperatur (69—70°) im Wasserbade gehalten, dann abgekühlt.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm Crotinlösung
II. 5 „ „ + 1 „ „
III. 5 „ „ + 5 „ Crotonauszug
IV. 5 „ „ + 1 „ „
V. 5 „ „ + 5 „ NaCl-Lösung als Kontrolle

Nach 24 Stunden keine Wirkung.

Versuch 72.

Je 10 ccm beider Lösungen werden bis auf 65° C. erhitzt und 5 Minuten lang bei dieser Temperatur im Wasserbade gehalten, dann abgekühlt.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm Crotinlösung
II. 5 „ „ + 1 „ „
III. 5 „ „ + 5 „ Crotonauszug
IV. 5 „ „ + 1 „ „
V. 5 „ „ + 5 „ NaCl-Lösung als Kontrolle.

Nach 24 Stunden in Gl. I und III stärkere, in Gl. II und IV schwächere Agglutination.

Ergebnis: Die wirksamen Bestandteile der Crotonsamen verlieren schon bei Erhitzung auf 69 bis 70° C. ihre Wirkung auf Blut, aber nur dann, wenn die Erhitzung mehrere Minuten dauert. Werden die Crotonsamenextrakte bis auf diesen Grad gebracht und sofort abgekühlt, so behalten sie noch ihre spezifische Wirkung.

Versuche mit Magensaft.

Zur Prüfung des Einflusses des Magensaftes auf Crotin, wurde ein Auszug aus der Schleimhaut des Schweinemagens hergestellt. Mit einem Messer wurde die ganze Innenfläche des Magens abgekratzt und die erhaltene schleimige Masse mit 35 ccm phys. Kochsalzlösung vermischt. Zur Mischung wurden ein paar Tropfen Toluol zugesetzt und das Ganze ins warme Bad bei 26° C. auf 2 Stunden eingestellt. Da sich nach dieser Zeit die Mischung wegen ihres stark muzinösen Charakters nicht abfiltrieren ließ, so wurde sie mit 3facher Menge 96 %ig. Alkohols versetzt, stark geschüttelt und auf 24 Stunden in die Kälte gestellt. Es wurde dann abfiltriert, das alkoholische Filtrat entfernt und die auf dem Filter zurückgebliebene Masse mit 35 ccm physiol. Kochsalzlösung vermischt und aufgeschüttelt, dann wieder filtriert. Das trübe Filtrat, das neutral reagierte und also keine Salzsäure und kein fertiges Pepsin, sondern nur Pepsinogen enthielt, wurde zu den Versuchen verwendet. Wir nennen der Kürze halber das Filtrat — Magenextrakt.

Versuch 73.

15 ccm Magenextrakt und 15 ccm Crotonextrakt (1 ccm enth. 0,01 g S.) wurden vermischt und auf 6 Stunden ins warme Bad bei 26° C. gebracht. Nach dieser Zeit wird die Mischung auf Schweine- und Rinderblut geprüft.

I. 5 ccm 2 % defibr. Schweineblut + 5 ccm NaCl-Lös. als Kontrolle
II. 5 „ Blg. + 4 ccm NaCl-Lös. + 1 ccm Crotonmagensaftmischung
III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 „ „
IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Nach 24 Stunden keine Spur von Agglutination.

Versuch 74.

I. 5 ccm 2 % defibr. Rinderblut + 5 ccm NaCl-Lös. als Kontrolle

II. 5 „ Blg. + 4 ccm NaCl-Lös. + 1 ccm Crotonmagensaftmischung

III. 5 „ „ + 3 „ „ + 2 „ „

IV. 5 „ „ + 2 „ „ + 3 „ „

V. 5 „ „ + 1 „ „ + 4 „ „

Nach 24 Stunden keine Wirkung.

Es sei bemerkt, daß zur Kontrolle Schweine- und Rinderblut mit nur Crotonextrakt derselben Konzentration wie oben angewendet, aufgestellt wurden; hier trat die Agglutination sehr bald ein.

Ergebnis: Das Crotin wird also durch Pepsinogen an sich (denn die Salzsäure war, wie oben gesagt, in dem Gemisch nicht vorhanden, es kann also keine Rede von Magensaft sein) durch mehrstündige Einwirkung zerstört.

Die nächstfolgenden Versuche ergeben eine noch interessantere Tatsache, nämlich die, daß das Crotin schon in den ersten Minuten seiner Berührung mit Pepsinogen bei Zimmertemperatur (20° C.) seine Wirkung auf die agglutinierbaren Blutarten einbüßt. Es wurde in den folgenden Versuchen in der Weise verfahren, daß das Blutgemisch mit den entsprechenden Dosen Crotonextrakt und Schweinemagenauszug zusammengebracht wurden.

Versuch 75.

I. 5 ccm Schweineblutsusp. 2 %ig. + 5 ccm NaCl-Lös. als Kontrolle

II. 5 ccm Schweineblutsusp. + 4 ccm NaCl-Lös.
+ 0,5 ccm Magenextr. + 0,05 ccm Crotonauszug

III. 5 ccm Schweineblutsusp. + 3 ccm NaCl-Lös.
+ 1,0 ccm Magenextr. + 1,0 ccm Crotonauszug

IV. 5 ccm Schweineblutsusp. 2 %ig + 2 ccm NaCl-Lös.
+ 1,5 ccm Magenextr. + 1,5 ccm Crotonauszug
V. 5 ccm Schweineblutsusp. 2 %ig + 1 ccm NaCl-Lös.
+ 2,0 ccm Magenextr. + 2,0 ccm Crotonauszug
VI. 5 ccm Rinderblutsusp. 2 %ig + 3 ccm NaCl-Lös.
+ 1,0 ccm Magenextr. + 1,0 ccm Crotonauszug.

Zur Kontrolle werden folgende Gemische aufgestellt:

VII. 5 ccm Schweineblut 2 %ig + 4 ccm NaCl-Lösung
+ 1 ccm Crotonauszug
VIII. 5 ccm Schweineblut 2 %ig + 3 ccm NaCl-Lösung
+ 2 ccm Crotonauszug
IX. 5 ccm Schweineblut 2 %ig + 4 ccm NaCl-Lösung
+ 1 ccm Magenextrakt
X. 5 ccm Schweineblut 2 %ig + 3 ccm NaCl-Lösung
+ 2 ccm Magenextrakt
XI. 5 ccm Rinderblut 2 %ig + 4 ccm NaCl-Lösung
+ 1 ccm Crotonauszug
XII. 5 ccm Rinderblut 2 %ig + 4 ccm NaCl-Lösung
+ 1 ccm Magenextrakt.

In den ersten 6 Gläschen trat nach 24 Stunden keine Veränderung ein, ebenso in IX, X und XII. In Gl. VII und VIII schon nach 2 Stunden sehr starke, in Gl. IX schwache aber sehr deutliche Agglutination.

Ergebnis: Das Pepsinogen hebt also schon bei einfacher Mischung mit Crotin dessen wirksame Kraft auf und zwar innerhalb einer sehr kurzen Zeit. Von einer Zerstörung der Agglutinationskraft kann wohl nicht die Rede sein, sondern es muß das Pepsinogen wie ein Antitoxin sich mit dem Crotin verbinden und dadurch dessen Wirksamkeit aufheben. Für das Rizin spielt das Wittesche Pepton und für die Saponine das Cholesterin eine ganz analoge Rolle.

Ergebnisse.

1. Injektionen mit Crotonöl rufen bei Fröschen Hämorrhagien der Mundschleimhaut und innerer Organe hervor. Magen- und Darmschleimhaut bleiben von der

Wirkung des Crotonöls verschont; sie zeigen keine Hämorrhagien und keine Veränderungen an ihrer Wandung. Applikation des Crotonöls per os wird von den Fröschen leichter vertragen, als subkutane Injektion. Mikroskopische Untersuchungen zeigen keine Veränderungen an den inneren Organen. Der Tod der Tiere erfolgt durch die Lähmung des Zentralnervensystems.

2. Crotin übt eine lähmende Wirkung auf das Zentralnervensystem der Frösche ein. Pathologisch-anatomische Veränderungen sind nicht zu beobachten.

3. Crotin übt keine Wirkung auf die Blutkörperchen von Menschen, Meerschweinchen und Pferden aus; die Blutkörperchen von Kaninchen, Igel, Schlange und Hahn werden durch Crotin hämolysiert; Katzenblutkörperchen werden entweder gar nicht beeinflußt oder schwach hämolysiert; die Blutkörperchen von Frosch, Hammel, Rind und Schwein werden zur Agglutination gebracht. Weiße Blutkörperchen und Eiterkörperchen werden durch Crotin nicht beeinflußt. Das Crotin verliert seine Wirkung auf Blutkörperchen bei der Erhitzung auf 69—70° C. Das Pepsinogen des Schweinemagens hemmt schon gleich nach der Vermischung mit Crotin seine agglutinierende Wirkung auf die roten Blutkörperchen.

4. Das Blut der die Crotinvergiftung überlebenden Frösche erweist sich in vitro als nicht crotinfest. Es wird also kein Anticrotin von den Fröschen gebildet.

Zum Schluß sei mir gestattet, Herrn Professor Dr. Kobert für die Überweisung des Thema und für die in reichem Maße gewährte Unterstützung bei der Abfassung dieser Schrift meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Bontoux. Les principes toxiques dans les corps gras naturels. Les matières grasses. Vol. IV 1911, p. 2160—2163.
2. Dmochowski und Janowski. Über die eitererregende Wirkung des Crotonöls. Arch. f. exp. Pathol. Bd. 34, S. 105. J. 1894.
3. Dold und Ungermann. Beiträge zum Mechanismus der Toxinwirkung. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther. I. T., Bd. XI, S. 86. J. 1911. (Nach dem Refer. des chem. Cbl. 1911, II., S. 1249.)
4. Dunstan und Boole. Untersuchungen über die Natur des blasenziehenden Bestandteiles des Crotonöls. (Nach dem Pharm. Journ. J. 1895, 6. Juli, 55,5.)
5. Eisler und v. Portheim. Über Hämagglutinine in Pflanzen. Berichte der Deutschen Botan. Ges. J. 29, H. 7, 1911, S. 419.
6. Elfstrand. Über blutkörperchenagglutinierende Eiweiße. Görbersdorfer Veröffentl. Her. v. Prof. R. Kobert. Bd. I, S. 1. 1898.
7. v. Hirschheydt. Über die Crotonolsäure. Diss. Dorpat 1888.
8. Derselbe in Arb. d. Pharm. Inst. zu Dorpat. Her. v. Prof. R. Kobert. Bd. IV, S. 5. 1890.
9. Jacoby. Über Crotinimmunität. Hofm. Beitr. B. IV H. 5/6.
10. Janowski. Zur Morphologie des Eiters verschiedenen Ursprungs. Arch. f. exp. Path. Bd. 36, S. 23. J. 1895.
11. Kobert. Lehrbuch der Intoxikationen. 1906.
12. Krehl. Versuche über die Erzeugung von Fieber bei Tieren. Arch. f. exp. Path. Bd. 35, S. 87. J. 1895.
13. Lau. Über vegetabilische Blutagglutinine. Dissert. Rostock 1901.

14. Lust. Über einen Antikörper gegen Crotin im normalen Organismus. Hofmeist. Beitr. zur chem. Phys. und Pathol. 6, p. 132. J. 1905. (Nach d. chem. Cbl. 1905, I., S. 271.)
15. Lendrich, Koch und Schwarz. Über Hydnocarpus-Fett. Apoth.-Zeitung 1911, S. 73, 779. (Nach d. Refer. d. Zeitschr. für Unters. d. Nahr.- und Genußmittel 1911, 22, S. 441.)
16. Meyer und Gottlieb. Die experimentelle Pharmakologie. I. Aufl. 1910 u. II. Aufl. 1911.
17. Samojloff. Ein Beitrag zur Pharm. des Silbers. Arb. d. Pharm. Inst. zu Dorpat. Bd. IX, 1893, S. 27. Her. von Prof. R. Kobert.
18. Siegel. Über die Giftstoffe zweier Euphorbiaceen. Diss. Dorpat 1893.
19. Thoms und Müller. Über das zur Bereitung der Margarine „Backa" verwendete giftige „Cardamom"- (Maratti-) Fett. Zeitschr. für Untersuch. der Nahrungs- und Genußmittel 1911, B. 22, H. 4.
20. Vogl. Crotonöl. Eulenburgs Realenzyklopädie der ges. Heilk. 1895.
21. Winternitz. Über Allgemeinwirkungen örtlich reizender Stoffe. Arch. f. exp. Path., Bd. 35, S. 87. 1895.
22. Windsor. Brit. med. Journ. 1912. 6. Jan., S. 14.

Lebenslauf.

Geboren bin ich am 17. Dezember 1886 in Odessa als Sohn des Kaufmanns Jacob Itzkowitsch. Vom 7. Lebensjahre ab besuchte ich eine Privatschule, die ich im Jahre 1897 verließ, um Privatunterricht zu Hause zu bekommen. Vom Jahre 1900 besuchte ich das 3. Staatsgymnasium in Odessa, wo ich meine Studien im Juni d. J. 1906 mit dem Zeugnis der Reife absolviert habe. Im Wintersemester 1906 studierte ich in Paris in der Faculté des sciences, vom Januar bis zum Oktober 1907 Naturwissenschaften an der Kaiserlichen Universität zu Odessa. Von Michaelis 1907 bis jetzt besuche ich die medizinische Fakultät der Universität zu Rostock.